

**Untersuchungen zur Synthese und Hydrolyse von
amino­säure- und peptidfunktionalisierten
Organozinnsulfidclustern**

Kumulative Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Annikka Mareike Engel, M.Sc.
aus Lich

Erstgutachterin: Prof. Dr. Stefanie Dehnen
Zweitgutachter: Prof. Dr. Peter R. Schreiner

Einreichungstermin: 29.05.2019

Prüfungstermin: 23.07.2019

Marburg/Lahn 2019
Hochschulkennziffer 1180

Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

„Untersuchungen zur Synthese und Hydrolyse von aminosäure- und peptidfunktionalisierten Organozinnsulfidclustern“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet, sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Ort/Datum

Unterschrift

(Annikka Mareike Engel)

Words are, in my not-so-humble opinion, our most inexhaustible source of magic.

- Albus Dumbledore, Harry Potter and the Deathly Hallows

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Chalkogenidotetrelate und Organotetrelchalkogenid-Clusterverbindungen	1
1.2. Synthese von Organozinnverbindungen	10
1.3. Diamantoide als funktionelle Gruppen	14
1.4. Click-Chemie	16
1.5. Toxizität von Organozinn-sulfidclustern	18
2. Motivation	22
3. Zusammenfassungen	24
3.1. Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters	24
3.2. Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters	26
3.3. Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation	29
3.4. Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl- Functionalized Tin Sulfide Clusters	32
3.5. Hydrolysis of Amino Acid-Functionalized Tin Sulfide Clusters	34
4. Kumulativer Teil	37
4.1. Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters	38
4.2. Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters	55
4.3. Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation	132
4.4. Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl- Functionalized Tin Sulfide Clusters	163
4.5. Hydrolysis of Amino Acid-Functionalized Tin Sulfide Clusters	177
5. Zusammenfassung / Summary	216
5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	216
5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache	219
Literaturverzeichnis	222

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zwei isomere Strukturen mit der Summenformel $[(R\text{Sn})_4\text{S}_6]$; links: Darstellung des Organozinnsulfidclusters in Adamantan-Struktur; rechts: Organozinnsulfidcluster im Doppeldecker-Strukturmotiv mit intramolekularer Koordination der Zinnatome durch die Stickstoffatome der Ligandenmoleküle. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	2
Abbildung 2: Ketofunktionalisierter Organozinnsulfidcluster in der schaufelradartigen Struktur. ^[37] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	4
Abbildung 3: Bisdefektheterokubanartiger Organozinnsulfidcluster mit Chinolinsubstituenten. ^[41] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	5
Abbildung 4: Molekülstruktur des Clusters mit der Summenformel $[(R\text{Sn})_4(\text{Zn}_8\text{Cl}_8)\text{S}_{10}]$ mit $R = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})\text{NNC}(2\text{-py})_2$. ^[44] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	6
Abbildung 5: links oben: Molekülstruktur eines Organozinnselenidclusters der Summenformel $[(\text{CuPPh}_3)_2(\text{Sn}^{\text{II}}\text{Cl}_2)\{\text{R}\text{Sn}^{\text{IV}}\}_2\text{Se}_4\}_2]$ im Kristall; ^[48] rechts oben: Molekülstruktur eines Organozinnselenidclusters der Summenformel $[(\text{AgPPh}_3)_2(\text{Sn}^{\text{II}}\text{Cl}_2)\text{Se}_2\{\text{R}\text{Sn}^{\text{IV}}\}_2\text{Se}_2\}_2]$ im Kristall; ^[51] unten: Molekülstruktur eines mit $[\text{SnCl}]$ überkappten $[(\text{PtS})_2]$ -Vierrings mit der Summenformel $[(\text{PPh}_3)_4\text{Pt}_2\text{S}_2\text{SnCl}][\text{SnCl}_3]$ im Kristall ^[52] ; $R = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	7
Abbildung 6: Molekülstruktur eines Cavitanen aus zwei, über 1,5-Naphthalindiylbishydrazin verbundenen, defektheterokubanartigen Organozinnsulfidclustern im Kristall. ^[54] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	8
Abbildung 7: Bisher an Organozinnsulfidcluster angebundene funktionalisierte Adamantane.	8
Abbildung 8: Molekülstruktur des bisdefektheterokubanartigen Clusters mit der Summenformel $[(R\text{Sn})_4\text{Sn}_2\text{S}_{10}]$ im Kristall. ^[56] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	9
Abbildung 9: Intramolekulare Koordination einer terminalen Alkohol-Funktion an das Zinnatom in RSnCl_3 . ^[59]	11
Abbildung 10: links: Molekülstruktur von Me_3SnR im Kristall; rechts: Molekülstruktur von Ph_3SnR im Kristall; $R = N\text{-phthaloyl-thioalaninat}$. ^[74] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	13
Abbildung 11: Struktur von 1-Adamantanamin („Amantadin“).	14
Abbildung 12: Beispiele für höhere Diamantoiden: Diamantan, Triamantan und Tetramantan. ...	14
Abbildung 13: Analogie von $[(\text{PhSn})_4\text{S}_6]$ ^[22] mit Tetraphenyladamantan. ^[109]	15
Abbildung 14: Vorgeschlagene Struktur einer peptidsubstituierten Organozinnsverbindung im eindimensionalen Strang. ^[141]	19
Abbildung 15: Molekülstruktur im Kristall der von Tian synthetisierten Verbindung I . Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt. ^[143]	20
Abbildung 16: Molekülstruktur der Verbindung 1 im Kristall. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt. Die Ellipsoide sind mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit gezeichnet.	24

Abbildung 17: Molekülstruktur des mit Boc-geschütztem Valin funktionalisierten Organozinntrichlorids $R^{\text{BocVal}}\text{SnCl}_3$ im Kristall. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	26
Abbildung 18: links: Molekülstruktur des adamantylazidfunktionalisierten Zinnsulfidclusters 3Cl im Kristall; rechts: Cluster in der Seitenansicht zur Darstellung der Verzerrung der Clusterstruktur. Nicht relevante Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt. ..	30
Abbildung 19: Mit DFT-Methoden berechnete Molekülstruktur der Verbindung 1 . Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.	32
Abbildung 20: ^1H -NMR-Spektren einer exemplarisch ausgewählten Messreihe, gemessen in CDCl_3 . oben: Gemisch aus ketofunktionalisiertem Organozinn-sulfidcluster $[(R^2\text{Sn}_3)\text{S}_4\text{Cl}]$, der V-förmigen Vorstufe $[(R^2\text{SnCl}_2)_2\text{S}]$ und dem Edukt der Reaktion, $R^2\text{SnCl}_3$; mittig: Spektrum nach Zugabe von 3 Äquivalenten konzentrierter Salzsäure; unten: Spektrum nach Zugabe eines Überschusses an Salzsäure. Die jeweiligen Signale sind per Farbe den entsprechenden Verbindungen zugeordnet.	35

Schemenverzeichnis

Schema 1: Bildungswege zu verschiedenen Organozinn-sulfid-Clustertypen ausgehend von einem ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid für das Beispiel $R = CMe_2CH_2C(O)Me$. ^[33]	3
Schema 2: Von Kocheshkov beschriebene Reaktion zur Synthese eines Organozinntrichlorids. ^[60,61]	10
Schema 3: Darstellung des gemischt substituierten Tetraorganozinn ausgehend von Tricyclohexylstannan über die lithiierte Zwischenstufe Cy_3SnLi . ^[63]	10
Schema 4: Mechanismus der Hydrostannylierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindung. ^[24]	11
Schema 5: Umsetzung eines Organozinntrichlorids mit einem Grignard-Reagenz zu einer gemischt substituierten Tetraorganozinnverbindung. ^[69]	11
Schema 6: Darstellung phthaloylaminosäuresubstituierter Organozinnverbindungen aus Ph_3SnOH und einem entsprechend substituierten Thiol. ^[74]	12
Schema 7: Synthese von Adamantan ($C_{10}H_{16}$) ausgehend von einem Cyclopentadien-Dimer. ^[75]	14
Schema 8: a) Azid-Alkin-Cycloaddition; b) [3+2]-Cycloaddition ausgehend von einem organisch funktionalisierten Hydrazid. ^[116]	16
Schema 9: Synthesen dreier 2-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carboxylat-substituierter Organozinnverbindungen; a) ausgehend von R_3SnOH mit den entsprechenden Resten; b) ausgehend von einem organisch substituierten Zinnoxid. ^[143]	20
Schema 10: Synthesepanung zur Darstellung von verschieden substituierten Organozinn-sulfidclustern; oben: Weg zur Anbindung von Aminosäuren; unten: Syntheseweg zur Anbindung von größeren Biomolekülen über „Click-Chemie“.	22
Schema 11: Alternative Syntheseroute zur Herstellung von aminosäurefunktionalisierten Organozinn-sulfidclustern mit den Summenformeln $[(RSn)_3S_4Cl]$ und $[(RSn)_4S_6]$.	27
Schema 12: Reaktionsschritt der „Click-Reaktion“ ausgehend von dem adamantylazidsubstituierten Organozinn-sulfidcluster 3Cl unter Ausbildung eines Triazolrings in Verbindung 13Cl ; $R^3 = CMe_2CH_2C(NNHC(O)(C_{10}H_{14}N_3))Me$, $R^4 = CMe_2CH_2C(NNHC(O)(C_{39}H_{53}N_6O_6))Me$.	30
Schema 13: Übersicht der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse für die erste Syntheseroute.	216
Schema 14: Zusammenfassung der Ergebnisse für die zweite Syntheseroute.	217
Schema 15: Overview of the results presented in this work for the first synthetic approach.	219
Schema 16: Summary of the results for the second approach.	220

Abkürzungsverzeichnis

Ala	L-Alanin
AlBr ₃	Aluminiumtribromid
AlBr ₃	Aluminiumtrichlorid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
DCM	Dichlormethan
E	Chalkogenatom
ESI (+/-)	<i>engl.</i> electron spray ionization mit positiver oder negativer Ionisierung
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DNA	<i>engl.</i> deoxyribonucleic acid
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICP-MS	<i>engl.</i> inductively coupled plasma – mass spectrometry
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR-Spektroskopie	Infrarotspektroskopie
LD ₅₀	Lethale Dosis, bei der 50% der Probanden sterben
LIFDI	<i>engl.</i> liquid injection field desorption ionization
NMR-Spektroskopie	<i>engl.</i> nuclear magnetic resonance spectroscopy, Kernspinresonanzspektroskopie
MeOH	Methanol
MS-MS	Tandem-Massenspektrometrie
OMe	Methylester
Ph	Phenyl
Phe	L-Phenylalanin
PVC	Polyvinylchlorid
T	Tetrelatom
TFA	<i>engl.</i> trifluoroacetic acid; Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Val	L-Valin

1. Einleitung

In diesem Kapitel werden organische Substituenten der Einfachheit halber durch R abgekürzt. Die jeweilige Definition, sofern der Rest definiert ist, ist dem vorangehenden oder anschließenden Text zu entnehmen.

1.1. Chalkogenidotetrelate und Organotetrelchalkogenid-Clusterverbindungen

Den kleinsten Baustein der Tetrelchalkogenide stellt das $[\text{TE}_4]^{4-}$ -Tetraeder dar. Dabei steht T für ein Tetrelatom, während E ein Chalkogenatom repräsentiert. Dieser Baustein kann über gemeinsame Ecken oder Kanten zu einer Vielzahl an Chalkogenidotetrelat-Clustern verknüpft werden.^[1] Früh wurden die entsprechenden Silikate untersucht.^[2] Die höheren Homologen gewannen erst in den letzten Jahrzehnten an Aufmerksamkeit.^[3,4] Thiostannate wie $[\text{Sn}_3\text{S}_7]^{2-}$ und $[\text{Sn}_5\text{S}_{12}]^{4-}$ bilden Stränge diskreter Untereinheiten aus.^[5] Eine Einheit dieser Anionen kann im ersten Fall als defektheterokubanartiger Cluster $[\text{Sn}_3\text{S}_4\text{S}_{6/2}]^{2-}$ und im zweiten Fall als bisdefektheterokubanartiger Cluster $[\text{Sn}_6\text{S}_{10}\text{S}_{8/2}]^{4-}$ beschrieben werden, in dem zwei der ersten Fragmente zweifach μ -S-verknüpft sind.^[6] Bei den Thiogermanaten reicht die Reihe von sogenannten Insel-Ionen wie $[\text{Ge}_2\text{S}_7]^{6-}$, $[\text{Ge}_2\text{S}_6]^{4-}$ oder $[\text{Ge}_4\text{S}_{10}]^{4-}$ bis hin zur Kettenstruktur von $[\text{GeS}_3]^{2-}$.^[5] Die Verbindungen weisen eine Vielfalt an Eigenschaften auf: Ionenaustausch,^[7] Ionenleitung,^[8–10] Photolumineszenz,^[11] Photoleitfähigkeit,^[12] Mikroporosität,^[11,13] nichtlineare optische Eigenschaften^[14,15] sowie Halbleitereigenschaften.^[16]

Durch Absättigung solcher Anionen durch organische Reste können Organotetrelchalkogenid-Verbindungen erhalten werden. Erstmals wurde 1903 von einem solchen Cluster berichtet.^[17] Hierbei handelte es sich um eine Verbindung mit der Summenformel $[(\text{MeSn})_4\text{S}_6]$, welche eine Adamantan Struktur ausbildet. Die Aufklärung der Struktur gelang allerdings erst im Jahr 1968. Sie ist in **Abbildung 1** links abgebildet. In diesem Typ liegen zudem Verbindungen der Summenformel $[(\text{RT})_4\text{E}_6]$ mit Alkyl- oder Aryl-Substituenten vor.^[18,19]

Im Jahr 1992 berichteten *Ando et al.* von der Verbindung $[(t\text{-BuGe})_4\text{S}_6]$, deren Struktur einer isomeren Form des Adamantan-Typs, dem sogenannten „Doppeldecker“-Typ, entspricht.^[20] Dieser Cluster kann durch Erhitzen in das adamantanartige Gerüst umgewandelt werden. Durch das Einführen eines organischen Substituenten mit Stickstoffatomen kommt es im doppeldeckerartigen Gerüst zu einer intramolekularen N–Sn-Koordination, wodurch die Stabilität erhöht wird.^[21] In dieser Struktur liegen zwei $(\text{SnS})_2$ -Ringe vor, welche an den Zinnatomen über je ein Schwefelatom miteinander verbrückt sind, sodass sich für den anorganischen Kern die Summenformel $[\text{Sn}_4\text{S}_6]$ ergibt. Dies ist in **Abbildung 1** rechts dargestellt. Die Erhöhung der Koordinationszahl am Tetrelatom steigert zudem die Stabilität.

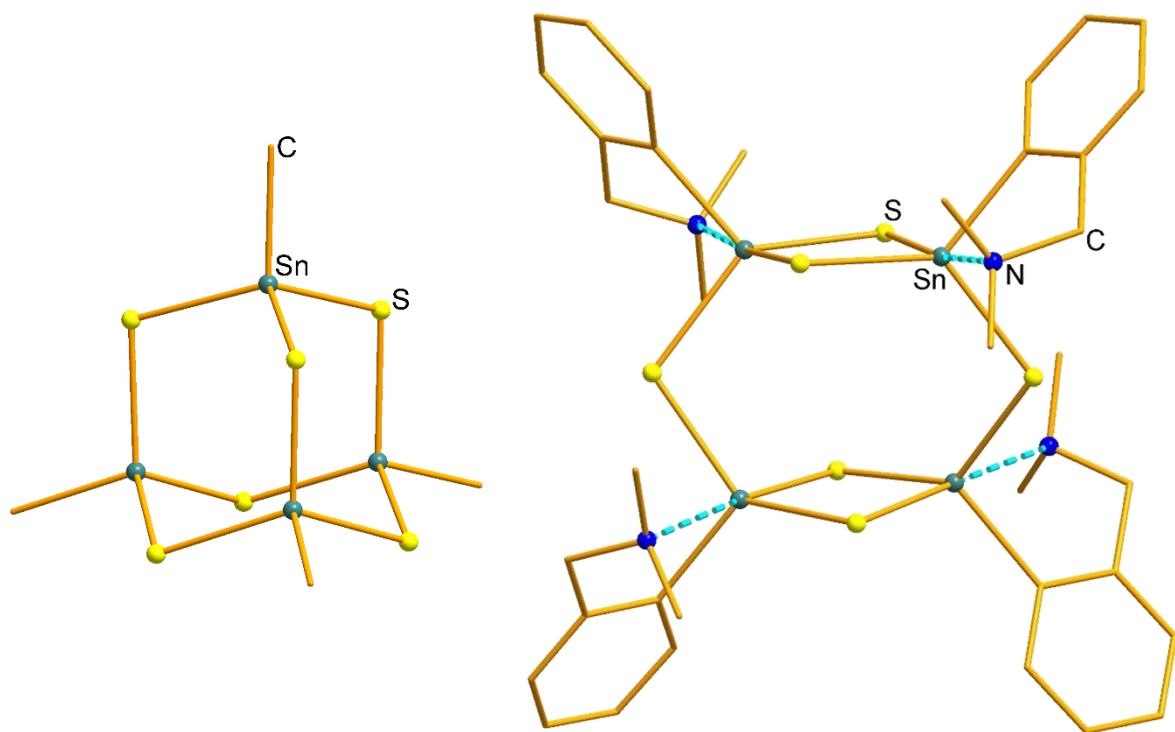


Abbildung 1: Zwei isomere Strukturen mit der Summenformel $[(\text{RSn})_4\text{S}_6]$; **links:** Darstellung des Organozinn-sulfidclusters in Adamantan-Struktur; **rechts:** Organozinn-sulfidcluster im Doppeldecker-Strukturmotiv mit intramolekularer Koordination der Zinnatome durch die Stickstoffatome der Ligandenmoleküle. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

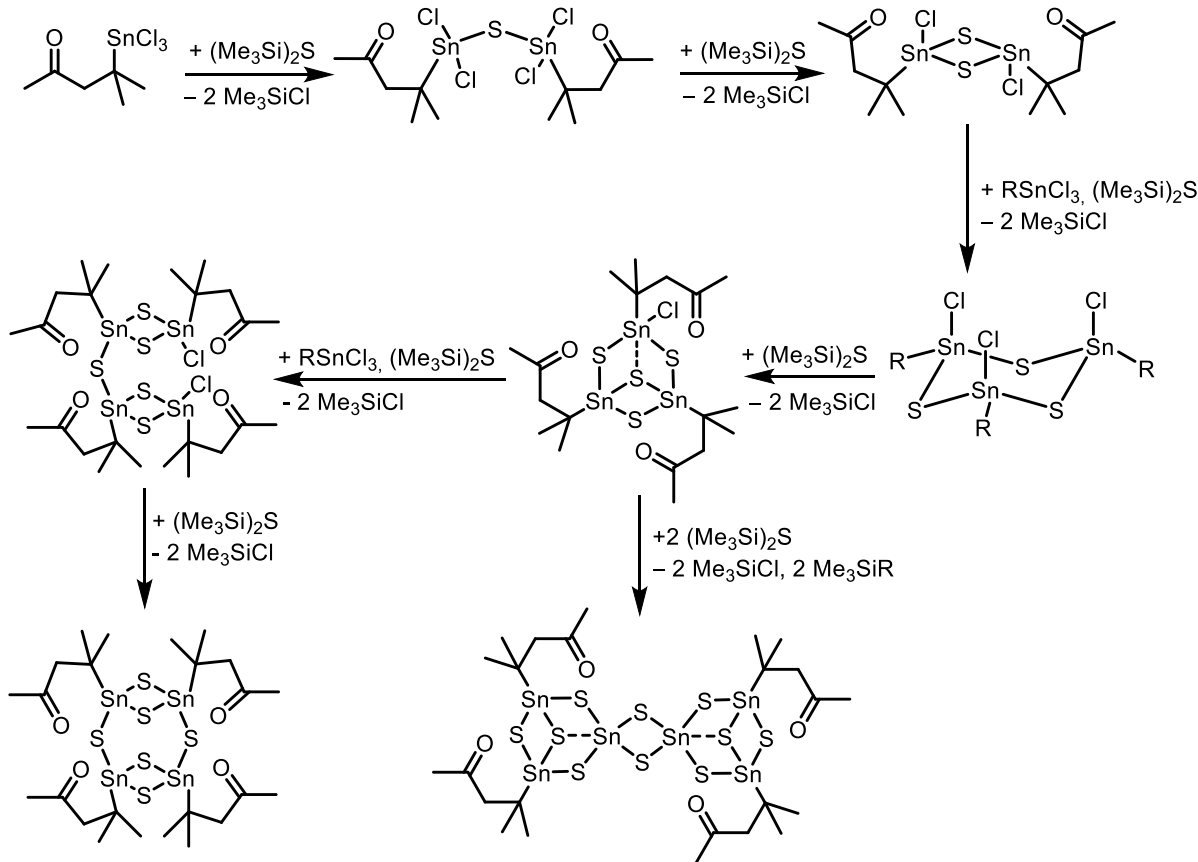
Vorarbeiten zu organisch funktionalisierten Chalkogenidotetrelatclustern

Im Arbeitskreis *Dehnen* wird seit 2009 an Organotetrelchalkogenid-Verbindungen mit der allgemeinen Summenformel $[(\text{RT})_x\text{E}_y]$ geforscht. Durch die unterschiedlichen organischen Substituenten sind diese Verbindungen beispielsweise in der Lage, Übergangsmetall-Ionen einzufangen oder nach Bestrahlung mit einer CW-Infrarot-Laserdiode Weißlicht zu emittieren.^[22,23]

Als Ausgangsverbindungen dieser Clusterverbindungen werden Organotetreltrichloride verwendet. Die Synthese der in dieser Arbeit verwendeten funktionalisierten Organozinntrichloride erfolgt ausgehend von Zinn(II)-chlorid über eine Hydrostannylierung analog der Reaktion von *Thoonen et al.*^[24] mit Mesityloxid oder anderen α,β -ungesättigten Ketonen.^[25] Die ausführliche Synthese ist **Kapitel 1.2.** zu entnehmen. Ausgehend von diesen verschieden substituierten Organotetreltrihalogeniden, welche überwiegend Keto- oder Carbonsäure-Gruppen tragen, können unter Zugabe von A_2E (A = Alkalimetall) oder $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{E}$ verschiedene Cluster erhalten werden.^[26–32]

Bereits vor einigen Jahren konnte der defektheterokubanartige Organozinn-sulfidcluster mit Keto- oder Hydrazinfunktionalisierung erhalten werden. Der Cluster trägt entweder einen Chloridliganden wie in **Schema 1** dargestellt oder liegt kationisch vor. Dies gelang auch für den

der Bildung dieser Cluster-Strukturen, wie in **Schema 1** dargestellt ist.^[33]



Schema 1: Bildungswege zu verschiedenen Organozinn-sulfid-Clustertypen ausgehend von einem ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid für das Beispiel $R = CMe_2CH_2C(O)Me$.^[33]

Ausgehend von dem ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid RSnCl_3 ($\text{R} = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$) werden bei der Synthese der Cluster einige Zwischenstufen beobachtet. Mit wenigen Äquivalenten $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{S}$ können Verbindungen mit V-förmiger Anordnung $[(\text{RSnCl}_2)_2\text{S}]$, oder Vierringstrukturen $[(\text{RSnClS})_2]$, beziehungsweise Sechsringstrukturen $[(\text{RSnClS})_3]$ erhalten werden. Ausgehend von einer solchen Sechsringverbindung wird durch weitere Zugabe von $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{S}$ ein defektheterokubanartiger Cluster gebildet, welcher unter Umlagerung zu dem doppeldeckerartigen Strukturmotiv reagiert. Der defektheterokubanartige Cluster besitzt einen anorganischen Kern der Zusammensetzung $[\text{Sn}_3\text{S}_4]$. Die Zinn- und Schwefelatome besetzen alternierend die Ecken eines Würfels, wobei eine Position unbesetzt bleibt.

Der doppeldeckerartige Cluster kann ausgehend von einem ketofunktionalisierten Organozintrichlorid auch mit Na_2S in einem Aceton/Wasser-Gemisch synthetisiert werden.^[32,33]

So sind in den letzten Jahren sämtliche Elementkombinationen von Germanium und Zinn mit Schwefel, Selen und Tellur in den verschiedenen Clustertypen publiziert worden.^[26,27,33–36]

Durch Reaktionen des organischen Substituenten mit Molekülen komplementärer Reaktivität kann die organische Ligandenhülle erweitert werden. Dabei kann es zur Umlagerung des anorganischen Kerns kommen. Die lichtinduzierte Umwandlung des doppeldeckerartigen Clusters oder die Umsetzung von ebendiesem mit CS₂ führte zur Ausbildung eines Cluster mit einer schaufelradartigen Struktur (**Abbildung 2**).^[31,32,37]

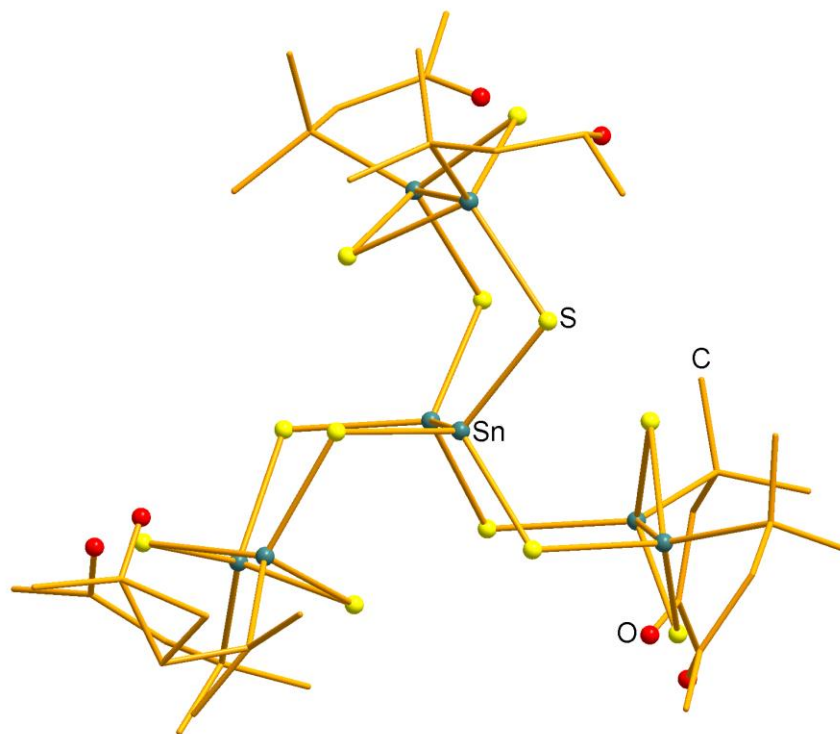


Abbildung 2: Ketofunktionalisierter Organozinn-sulfidcluster in der schaufelradartigen Struktur.^[37] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

In einer weiteren Arbeit wurde die Abspaltung eines organischen Substituenten sowie die Ausbildung einer Ge-Ge-Bindung im Ge/Te-Cluster mit nicht koordinierenden Liganden unter Lichteinfluss beschrieben.^[26]

Durch das Anbringen von Ligandenmolekülen mit Heterozyklen wie Bipyridin, Chinolin-, Anthracen-Derivaten oder metallorganischen Verbindungen wie Ferrocen- oder Ruthenocen-Derivaten konnte eine zusätzliche Erweiterung der Ligandenhülle erreicht werden. Im Falle solch großer Moleküle fand eine Umlagerung des doppeldeckerartigen Clusters zum bisdefektheterokubanartigen Cluster statt.^[38–41]

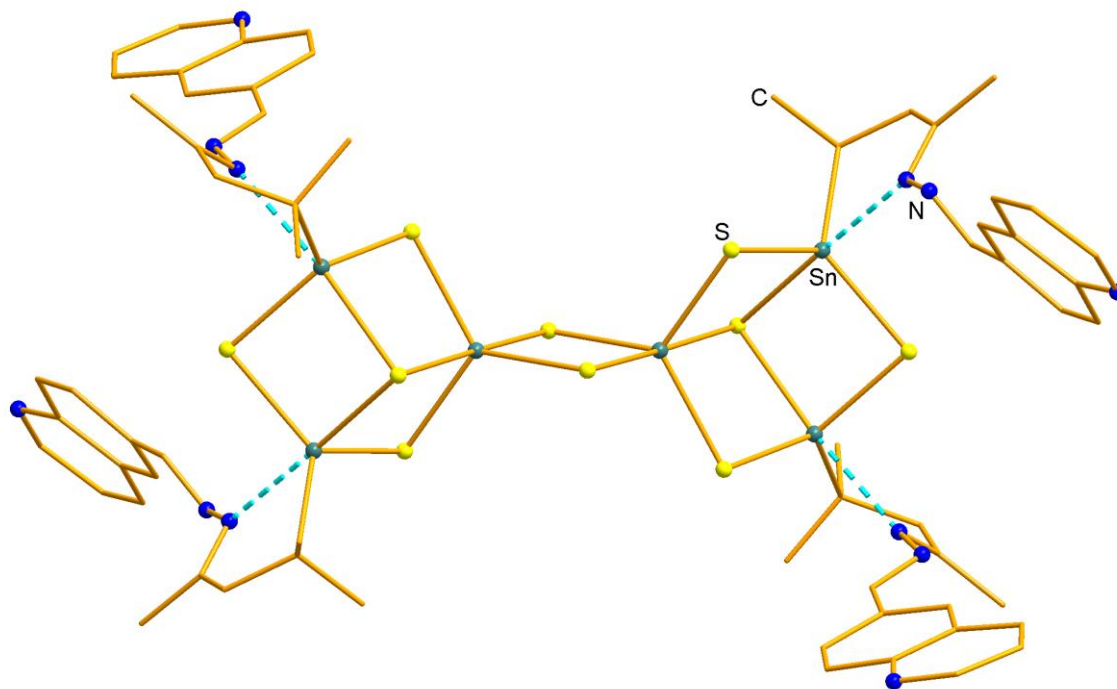


Abbildung 3: Bisdefektheterokubanartiger Organozinn-sulfidcluster mit Chinolinsubstituenten.^[41]
Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Wurde ein zweifach-substituierter Ferrocen-Linker verwendet, wurden zwei je Zinnatome im Cluster miteinander verbrückt, und die doppeldeckerartige Struktur blieb erhalten.^[42] Durch Zugabe von Salzsäure (HCl) zu einem ferrocenylsubstituierten bisdefektheterokubanartigen Cluster kam es zur Zersetzung. Ein leichter Überschuss führte zur Bildung der $[(\text{R}\text{SnCl}_2)_2\text{S}]$ -Spezies, während ein großer Überschuss unter Abspaltung von H_2S zur Entstehung eines RSnCl_3 -HCl-Addukts führte.^[43] Die Umsetzung von Verbindungen im Adamantan-Strukturtyp mit Ferrocen-Einheiten verlief hingegen ohne Umlagerung des anorganischen Kerns.^[29] Bispyridinsubstituierte Cluster konnten zudem mit Zink-Salzen umgesetzt werden, wobei ZnX^+ mit $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ oder I in den Cluster eingebaut wurde.^[44] **Abbildung 4** zeigt die Molekülstruktur des Clusters mit ZnCl^+ -Einheiten.

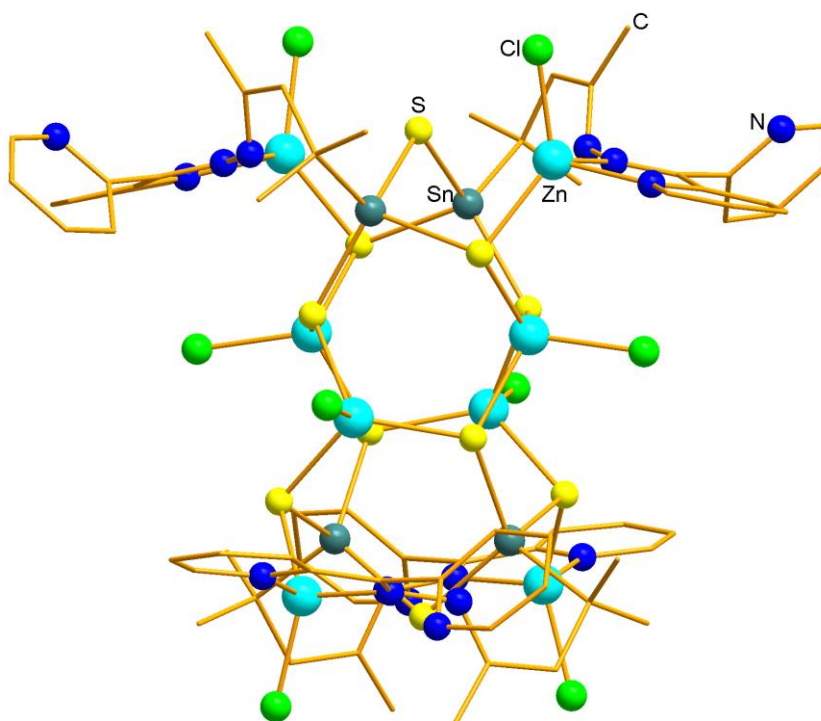


Abbildung 4: Molekülstruktur des Clusters mit der Summenformel $[(\text{R}\text{Sn})_4(\text{Zn}_8\text{Cl}_8)\text{S}_{10}]$ mit $\text{R} = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})\text{NNC}(2\text{-py})_2$.^[44] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Ein Carbonsäure-terminierter Germaniumsulfid-Cluster im Adamantan-Strukturmotiv konnte zudem mit MnCl_2 zur Reaktion gebracht werden, wobei die terminalen Carbonsäure-Gruppen an die Mn^{2+} -Ionen koordinierten, sodass ein komplexes Koordinationspolymer entstand.^[45]

Andere Arbeiten beschäftigten sich mit der Bildung von ternären Organotetrelchalkogenidclustern.^[46,47] Dabei wurden beispielsweise Zinnselenidcluster-Verbindungen in der defektheterokubanartigen Struktur mit Kupfersalzen umgesetzt. Die Umsetzung der Verbindung mit $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und zusätzlichem Bistrimethylsilylselenid bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ führte zur Bildung einer Verbindung mit heterokubanartigen Clustern. Hierbei wurde ein SnR -Baustein aus dem Cluster abgespalten und die zwei freien Ecken des Kubus von CuPPh_3 -Einheiten besetzt. Auch die Umsetzung des defektheterokubanartigen sowie des doppeldeckerartigen Clusters mit $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ oder $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ und Bistrimethylsilylselenid führte jeweils zur Umlagerung des Clusterkerns.^[48] Unter Verwendung des phenylsubstituierten Organozinnsulfidclusters wurden bei Umsetzung mit den gleichen Kupfersalzen große ternäre Cluster erhalten (**Abbildung 5**, links oben).^[49] Die Umsetzung von Zinnselenidclustern mit $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, Bistrimethylsilylselenid und Hydrazin-Hydrat ergaben kationische Cluster mit trigonal-bipyramidalen Kernstruktur. Dabei wurde in zwei Fällen ein $[\text{SnCl}_3]^-$ -Anion als Gegenion in der Kristallstruktur gefunden.^[50] Mit Silbersalzen konnten zu den Kupferverbindungen analoge Silberverbindungen erhalten werden, sowie zwei weitere Cluster, bei denen das anorganische

Grundgerüst stark umgelagert wurde (**Abbildung 5**, rechts oben).^[51] Die Reaktion eines bipyridinsubstituierten doppeldeckerartigen Organozinn-sulfidclusters mit Platinsalzen führte zur vollständigen Zersetzung der Cluster unter Abspaltung der organischen Substituenten. Dabei entstand ein SnCl-überkappter [(Ph₃Pt)₂S₂]-Ring (**Abbildung 5**, unten).^[52]

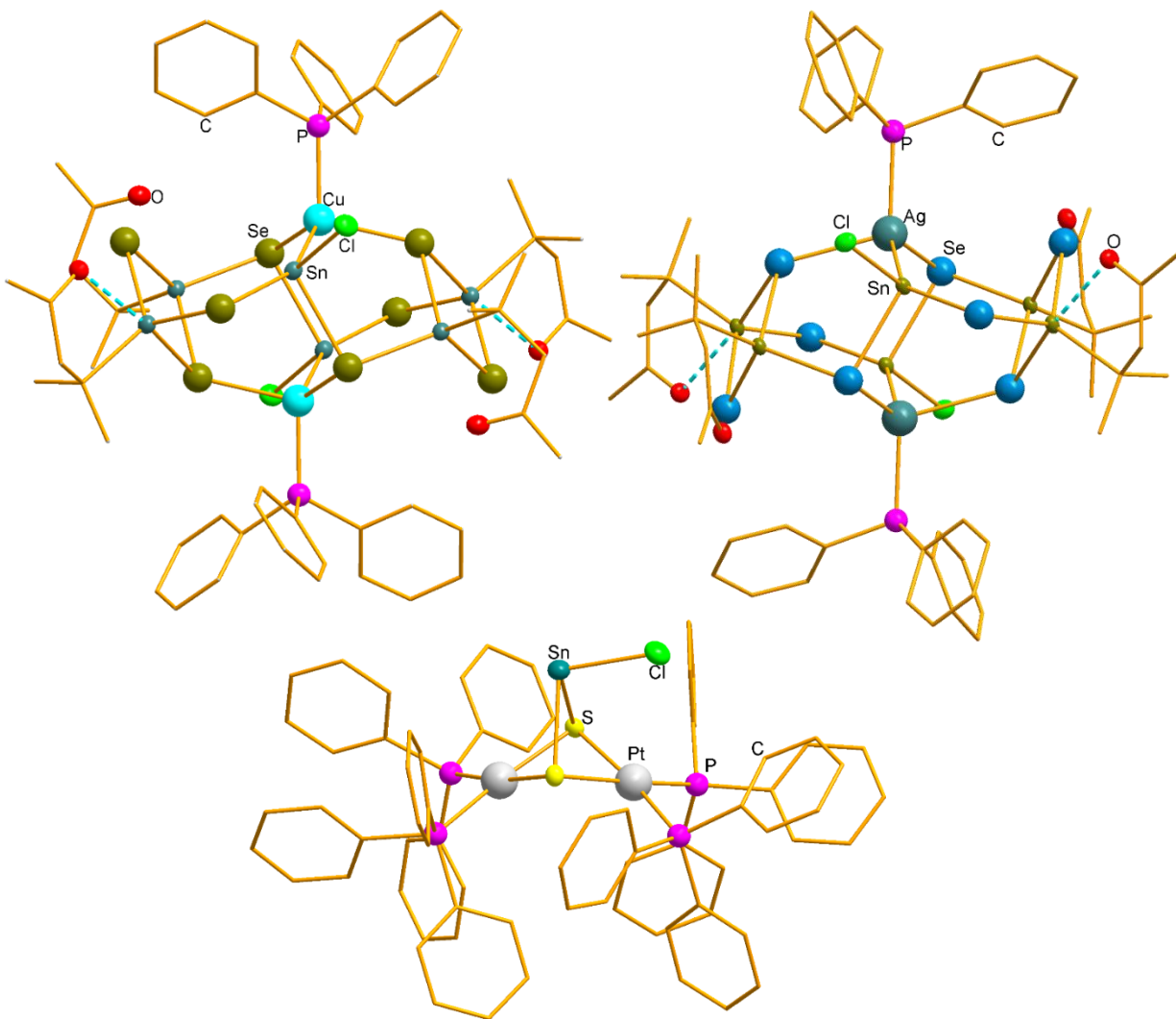


Abbildung 5: links oben: Molekülstruktur eines Organozinn-selenidclusters der Summenformel [(CuPPh₃)₂(Sn^{II}Cl₂){RSn^{IV}Se₄}₂] im Kristall;^[48] **rechts oben:** Molekülstruktur eines Organozinn-selenidclusters der Summenformel [(AgPPh₃)₂(Sn^{II}Cl₂)Se₂{RSn^{IV}Se₂}₂] im Kristall;^[51] **unten:** Molekülstruktur eines mit [SnCl] überkappten [(PtS)₂]-Vierrings mit der Summenformel [(PPh₃)₄Pt₂S₂SnCl][SnCl₃] im Kristall^[52]; R = CMe₂CH₂C(O)Me. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Kleinere, zweifach substituierte organische Moleküle sind in der Lage, zwei Zinnatome in einem Cluster miteinander zu verbrücken, wie bereits im Kapitel der Adamantane beschrieben. Über größere Moleküle wie 1,5-Naphthalindiylbishydrazin oder Adipinsäuredihydrazid mit zwei

Hydrazin-Substituenten, konnten kapselartige Strukturen erhalten werden. Hierbei wurden zwei bis- oder defektheterokubanartige Cluster über drei oder vier Liganden miteinander verbrückt (**Abbildung 6**).^[53–55]

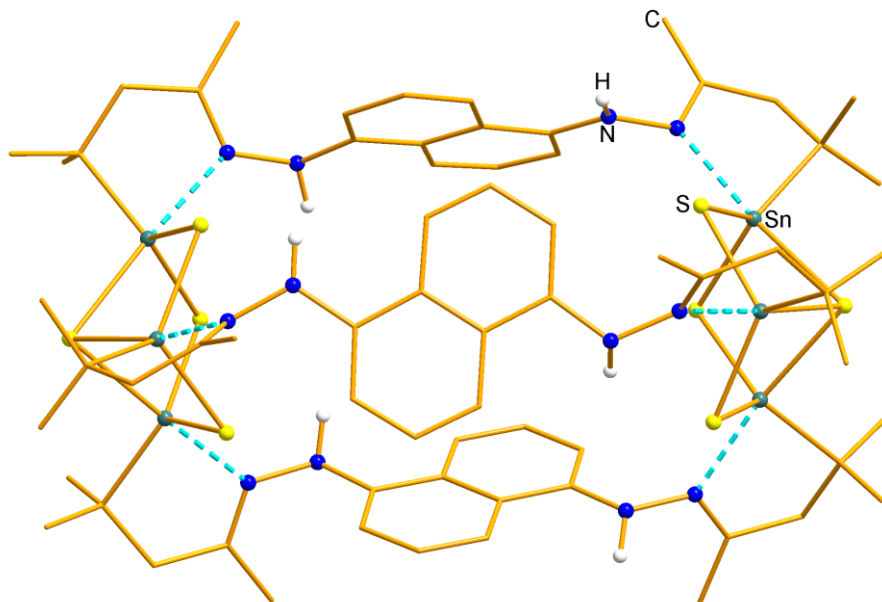


Abbildung 6: Molekülstruktur eines Cavitanen aus zwei, über 1,5-Naphthalindiylbishydrazin verbundenen, defektheterokubanartigen Organozinnsulfidclustern im Kristall.^[54] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Weitere Arbeiten befassten sich mit der Anbindung von Adamantyl-Substituenten an Organozinnsulfidcluster. Hierfür wurden eine Reihe hydrazidfunktionalisierter Adamantane dargestellt, welche dann, je nach Anzahl der Hydrazidgruppen an der Adamantaneinheit, verschieden funktionalisierte Cluster erzeugten. So reagierten vier Äquivalente eines einfach substituierten Adamantans mit dem Organozinnsulfidcluster $[(R\text{Sn})_4\text{S}_6]$ zu einem vierfach funktionalisierten bisdefektheterokubanartigen Cluster. Die bisher verwendeten Adamantyl-Bausteine zeigt **Abbildung 7**.

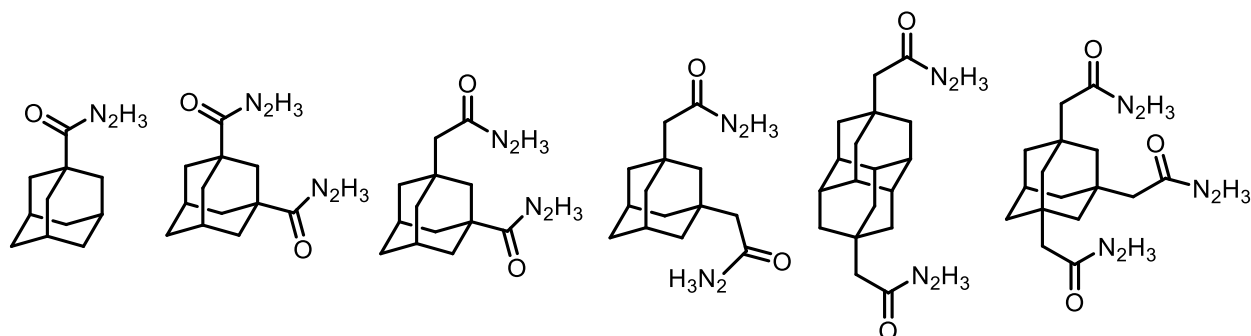


Abbildung 7: Bisher an Organozinnsulfidcluster angebundene funktionalisierte Adamantane.

Das einfach substituierte Adamantan reagiert bei Umsetzung mit dem doppeldeckerartigen Organozinnsulfidcluster zum vierfach substituierten bisdefektheterokubanartigen Cluster. Das zweifach hydrazidfunktionalisierte Adamantan bildete bei Reaktion mit dem doppeldeckerartigen Organozinnsulfidcluster ebenfalls den bisdefektheterokubanartigen Cluster mit zwei verbrückenden Liganden aus. Hierbei sind je zwei Zinnatome einer Defektheterokubaneinheit über die organischen Liganden miteinander verknüpft, wie es in **Abbildung 8** zu sehen ist.

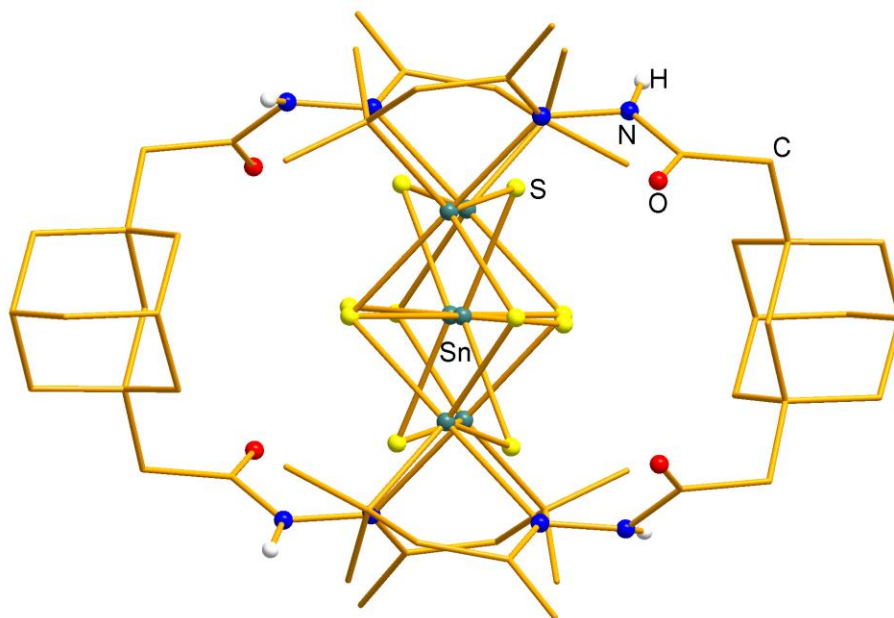


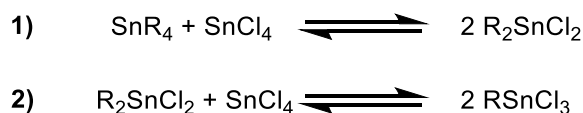
Abbildung 8: Molekülstruktur des bisdefektheterokubanartigen Clusters mit der Summenformel $[(\text{R}\text{Sn})_4\text{Sn}_2\text{S}_{10}]$ im Kristall.^[56] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Das Adamantan, welches drei Hydrazid-Funktionen trägt, ergab laut Massenspektrometrie einen überkappten defektheterokubanartigen Cluster, bei dem je ein Äquivalent beider Verbindungen miteinander reagierten.^[56] Diese adamantylsubstituierten Cluster weisen keine funktionelle Gruppe auf, die weitere Reaktionen erlauben würden. Um solche Cluster weiter zu funktionalisieren, kann am Adamantansubstituenten eine entsprechende funktionelle Gruppe angebracht werden.

Andere Arbeiten beschäftigten sich mit dem Aufbringen von Organozinnsulfidclustern auf die Oberfläche von Nanopartikeln, um diese biologisch zugänglich machen zu können. Dabei wurde der ketofunktionalisierte Organozinnsulfidcluster $[(\text{R}\text{Sn})_4\text{S}_6]$ auf polymerbeschichtete Goldnanopartikel aufgebracht. Über ICP-MS-Experimente konnte nachgewiesen werden, dass etwa 85 Cluster an die Oberfläche gebunden wurden. Über mehr als 24 Stunden blieben diese Aggregate in Wasser stabil und zeigten über zwei katalytische Zyklen hinweg eine teilweise Aktivität der Cluster. Die Cluster wurden dabei in Nanopartikel-Polymere eingebettet, sodass sie hydrolysestabil wurden.^[57] Diese Studien legten den Grundstein zu der Idee, biologisch aktive Moleküle an Organozinnsulfidcluster anzubinden.

1.2. Synthese von Organozinnverbindungen

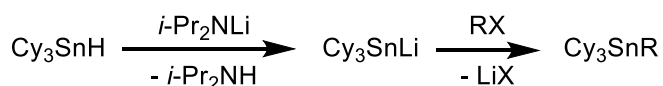
Organozinnverbindungen stellen wie bereits beschrieben einen Baustein zur Bildung von Organozinnsulfidclustern dar. Zur Darstellung von Organozinnverbindungen können verschiedene Synthesen verwendet werden. Durch Umsetzung von stöchiometrischen Mengen eines Tetraorganylstannans mit Zinntetrachlorid können verschiedene Organozinnhalogenide erhalten werden.^[58,59] Die entsprechenden Reaktionen sind in **Schema 2** dargestellt. *Kocheshkov* ist der Namensgeber einer bekannten Redistributionsreaktion. Er setzte 1929 eine phenylsubstituierte Tetraphenylstannan mit Zinntetrachlorid zu einem Organozinntrihalogenid um. Laut *Kocheshkov* lief die Reaktion in zwei Schritten ab. Zu Beginn reagierte SnR_4 mit einem Äquivalent SnX_4 zu dem Intermediat R_2SnX_2 , welches im Anschluss mit einem weiteren Äquivalent SnX_4 zu RSnX_3 reagierte. Dies untersuchte er für verschiedene funktionelle Gruppen sowie die Halogenide $\text{X} = \text{Cl}$ und Br .^[60,61] SnR_4 konnte dabei aus SnCl_4 gewonnen werden, welches mit einer Organolithium-Verbindung (RLi) oder einem Grignard-Reagenz (RMgX) umgesetzt wurde.^[59]



Schema 2: Von *Kocheshkov* beschriebene Reaktion zur Synthese eines Organozinntrichlorids.^[60,61]

Die direkte Reaktion von SnCl_4 mit einem Grignard-Reagenz (RMgX) oder einer Organolithium-Verbindung (RLi) führte nur im Fall von Acryl- oder Vinyl-Resten oder in bestimmten Lösungsmitteln zu der entsprechenden Organozinntrichlorid-Verbindung.^[58]

Seitdem wurden im Rahmen anderer Arbeiten verschiedene funktionelle Gruppen mit Hilfe der *Kocheshkov*-Redistribution angebracht, zum Beispiel, Alkohole und Ether. So wurde etwa Tricyclohexylstannan zu einem gemischt substituierten Organozinntrichlorid des Typs $\text{R}_3\text{SnR}'$ umgesetzt (siehe **Schema 3**).^[62–64]

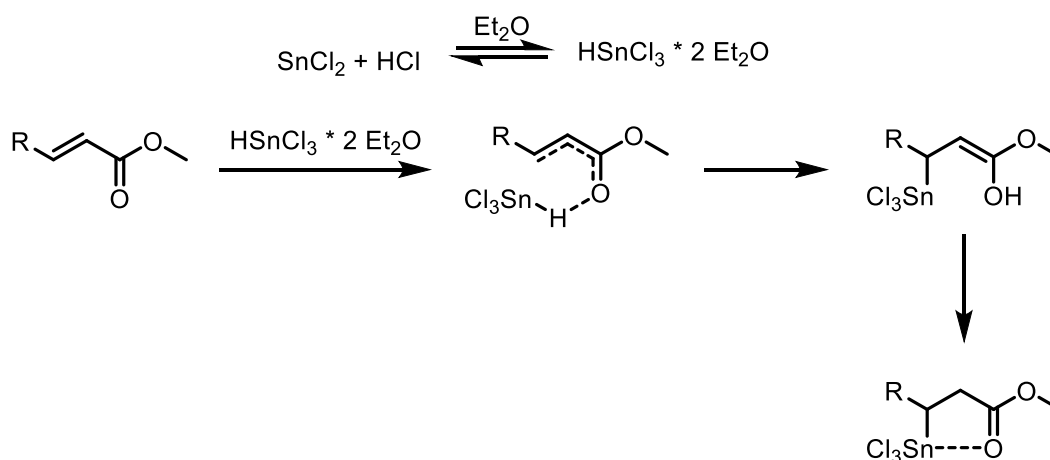


Schema 3: Darstellung des gemischt substituierten Tetraorganozinns ausgehend von Tricyclohexylstannan über die lithiierte Zwischenstufe Cy_3SnLi .^[63]

$\text{R}_3\text{SnR}'$ kann wiederum mit Zinntetrachlorid umgesetzt werden, wobei unter Umlagerung $\text{R}'\text{SnCl}_3$ und Cy_3SnCl entstehen.^[63,65] Mit Hilfe der *Kocheshkov*-Redistribution lassen sich auch Organozinntrichloride darstellen, die über einen organischen Linker miteinander verknüpft sind. Des Weiteren können auch Phosphanliganden angebunden werden.^[66–68]

Eine alternative Darstellungsmethode von Organozinntrihalogenid-Verbindungen ist die Hydrostannylierung. Dabei wurde ein auf Basis quantenchemischer Rechnungen folgender Mechanismus postuliert. Ein HSnCl_3 -Dietherat, welches aus Zinndichlorid und TMSCl in

Diethylether^[24,69] oder bei der Umsetzung von Zinndichlorid mit Chlorwasserstoff in Diethylether entsteht, reagiert dabei mit einem α,β -ungesättigten Carbonyl. Das $[\text{Cl}_3\text{Sn}]^-$ -Anion greift nukleophil am β -Kohlenstoffatom an, während sich eine Wasserstoffbrückenbindung zum Carbonyl-Sauerstoffatom ausbildet. Über einen sechsgliedrigen Übergangszustand kommt es zur Ausbildung einer Sn–C-Bindung und der Enol-Form, welche über eine tautomere Umlagerung in die Keto-Form überführt wird. Triebkraft dieser Umlagerung ist die Koordination des Carbonyl-Sauerstoffs an das Zinnatom. Diese Koordination wurde über IR- und NMR-Spektroskopie sowie über Einkristalldiffraktometrie bestätigt. Die Reaktionen mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen lieferten hohe Ausbeuten (zwischen 60 und 99%), während Reaktionen mit α -Olefinen lediglich geringe Ausbeuten (unter 10%) ergaben.^[24,25,70–72] Der Mechanismus der Umsetzung mit einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung ist in **Schema 4** dargestellt.



Schema 4: Mechanismus der Hydrostannilylierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindung.^[24]

Durch die Koordination des Sauerstoffatoms einer Alkohol- oder Carbonylgruppe kommt es zur Ausbildung eines Fünfrings (wie in **Abbildung 9**) oder eines Sechsrings.^[59]

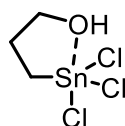
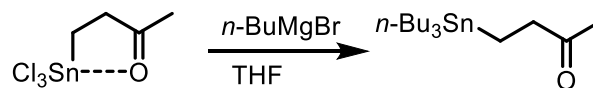


Abbildung 9: Intramolekulare Koordination einer terminalen Alkohol-Funktion an das Zinnatom in RSnCl_3 .^[59]

Mit einem Grignard-Reagenz können anschließend weitere organische Substituenten am Zinnatom angebracht werden, wodurch die O–Sn-Koordination aufgehoben wird (siehe **Schema 5**).^[69]

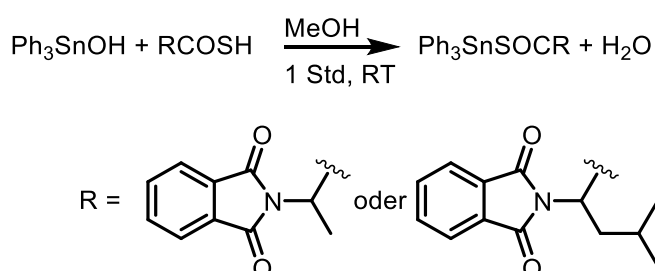


Schema 5: Umsetzung eines Organozinntrichlorids mit einem Grignard-Reagenz zu einer gemischt substituierten Tetraorganozinnverbindung.^[69]

Die Hydrostannylierungsreaktionen spielen beispielsweise eine Rolle in der industriellen PVC-Synthese. Dabei wird das HSnCl_3 -Dietherat mit einem Propargylester umgesetzt. Dieser Stoff dient als Stabilisator gegen die Freisetzung von Salzsäure aus dem Polymer.^[59]

Organozinn(IV)-Verbindungen können je nach Anzahl der Substituenten am Zinnatom in den verschiedensten Koordinationsmodi vorliegen. Die Liganden um ein vierfach koordiniertes Zinnatom bilden dabei ein verzerrtes Tetraeder aus, und die Liganden um ein fünffach koordiniertes Zinnatom eine verzerrte trigonale Bipyramide. In Verbindungen mit der Summenformel RSnX_3 wird das Zinnatom häufig in Form eines verzerrten Oktaeders koordiniert. Auch höhere Koordinationszahlen bis hin zu sieben sind bekannt.^[73]

Mit dem Ziel neuartige Zinn(IV)-Verbindungen für die potentielle *in vitro*-Anwendung zu synthetisieren, wurden im Jahre 2008 Organozinn(IV)-thioester mit *N*-Phthaloylaminosäuren von Alanin und Leucin synthetisiert. Die Umsetzungen erfolgten ausgehend von Me_3SnCl , Ph_3SnOH oder $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ mit einem phthaloylaminosäuresubstituierten Thiol unter Ausbildung einer Sn–S-Bindung (**Schema 6**). Die Verbindungen konnten über Einkristallstrukturanalyse charakterisiert werden (siehe **Abbildung 10**). Die Koordinationsgeometrie des Zinnatoms in den Verbindungen reicht von verzerrt tetraedrisch über trigonal bipyramidal bis hin zu verzerrt oktaedrisch.^[74]



Schema 6: Darstellung phthaloylaminosäuresubstituierter Organozinnverbindungen aus Ph_3SnOH und einem entsprechend substituierten Thiol.^[74]

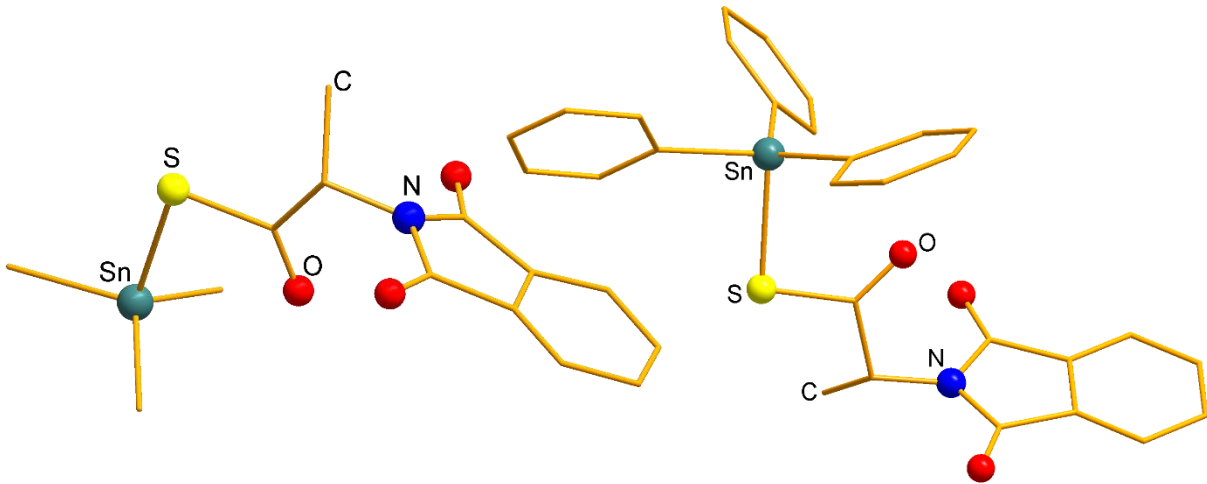


Abbildung 10: links: Molekülstruktur von Me_3SnR im Kristall; rechts: Molekülstruktur von Ph_3SnR im Kristall; $\text{R} = N$ -phthaloyl-thioalaninat.^[74] Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

1.3. Diamantoide als funktionelle Gruppen

Wie bereits in **Kapitel 1.1.** beschrieben, wurden im Jahr 2014 erstmals Adamantylsubstituenten an Organozinnsulfidcluster angebunden. Da diese Arbeit auf jenen Ergebnissen aufbaut, soll in diesem Kapitel kurz auf Diamantoide eingegangen werden, zu denen Adamantane zählen.

Adamantan ($C_{10}H_{16}$) wurde 1933 erstmals aus Rohöl gewonnen. Synthetisch lässt sich Adamantan seit 1941 herstellen. *R. von Schleyer* veröffentlichte im Jahr 1957 eine einfache Syntheseroute ausgehend von einem Diels-Alder-Dimer von Cyclopentadien, das hydriert und anschließend mit Lewis-Säuren wie $AlBr_3$ oder $AlCl_3$ umgesetzt wurde.^[75] Hierbei kam es zu einer Umlagerung des Gerüsts wie in **Schema 7** dargestellt.



Schema 7: Synthese von Adamantan ($C_{10}H_{16}$) ausgehend von einem Cyclopentadien-Dimer.^[75]

Diamantoide zeichnen sich durch extreme Härte, thermische Leitfähigkeit, Stabilität gegenüber chemischen Reagenzien, eine große Bandlücke sowie eine breite optische Transparenz aus. Bereits vor einigen Jahren wurde zudem die pharmazeutische Anwendung von Amino adamantanen wie 1-Adamantanamin („Amantadin“, **Abbildung 11**) erforscht.

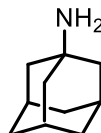


Abbildung 11: Struktur von 1-Adamantanamin („Amantadin“).

Amantadin wird seit 1964 zur Behandlung von Influenza A Viren verwendet. In der Behandlung von Parkinson und Alzheimer werden ebenfalls biologisch aktive Verbindungen verwendet, die Adamantan-Bausteine enthalten.^[76,77] Seitdem wird ein breites Spektrum an Adamantan-Derivaten bezüglich einer medizinischen Anwendung untersucht.^[77,78]

Im Arbeitskreis *Schreiner* (Justus-Liebig-Universität Gießen) wird die Derivatisierung und Anwendung von Diamantoiden erforscht. Die Arbeiten befassen sich mit dem Aufbau von größeren Diamantoiden wie Diamantan, Tetramantan oder Pentamantan (**Abbildung 12**), sowie deren interner oder externer Funktionalisierung mit verschiedenen Gruppen.

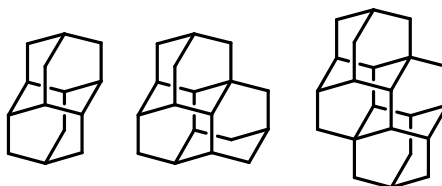


Abbildung 12: Beispiele für höhere Diamantoide: Diamantan, Triamantan und Tetramantan.

So konnten sowohl Amine, Thiole und Phosphane als auch Fullerene an die verschiedenen Adamantan-Derivate angebunden werden.^[79,80,89–94,81–88] Auch die Synthese von diamantansubstituierten *N*-heterocyclischen Carbenen sowie deren Anwendung in einer organisch katalysierten Silyl-Enol-Ether-Bildung wurde untersucht.^[88] Zudem konnte ein Diamantoid an polymerisierbare Gruppen angebunden werden, sodass ein Polymethylmethacrylat erhalten wurde, in dem Diamantyl-Einheiten im Rückgrat vorhanden sind.^[82,95] Über die Funktionalisierung lassen sich die Adamantane zudem kovalent an einer Oberfläche anbringen, wodurch eine Monolage entsteht.^[86,96] Die Abscheidung auf einer Oberfläche kann durch eine chemische Gasphasenabscheidung erfolgen.^[97–100] Die Konfiguration einzelner Moleküle und kleiner molekularer Cluster auf einer Kupfer-Oberfläche kann über Rasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy, AFM) bestimmt werden.^[101] Eine dieser Verbindungen, das [121]Tetramantan-6-thiol, zeigte selbst als Monolage auf einer Gold-Oberfläche monochromatische Elektron-Photoemission.^[102–104] Diamantoide konnten zudem in Nanoröhren eingebracht werden.^[83,105] Auch die Anbindung von Diamantanen an die DNA sowie das Einführen in Zuckerstrukturen wurde erforscht.^[85,106] Die Verknüpfung von Diamantoiden führt zur Ausbildung einer extrem langen C–C-Bindung von 1.71 Å, welches die bis dato längste C–C-Bindung für Alkane darstellt.^[107,108]

Genau wie der in **Abschnitt 1.1.** vorgestellte adamantanartige Cluster $[(\text{PhSn})_4\text{S}_6]$ ist auch Tetraphenyladamantan in der Lage, nach Bestrahlung mit einer CW-Infrarot-Laserdiode Weißlicht zu emittieren.^[109]

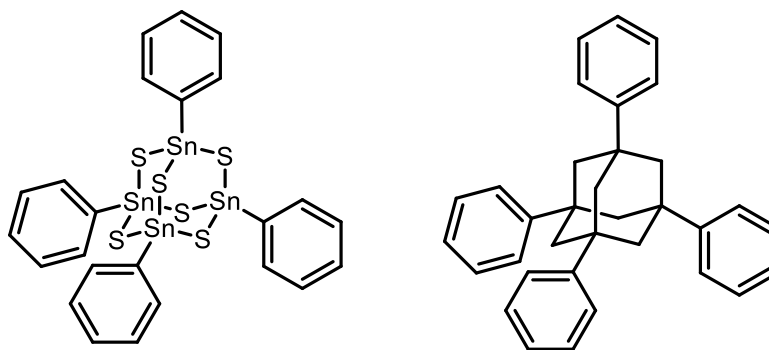


Abbildung 13: Analogie von $[(\text{PhSn})_4\text{S}_6]$ ^[22] mit Tetraphenyladamantan.^[109]

In Rahmen des LOEWE-Projektes *SynChemBio* wurden Diamantoid-Bausteine in aminosäurebasierten Proteinkinase A-Inhibitoren untersucht. Dafür wurden Alanin und Glycin an Adamantane angebunden und zu Oligopeptiden umgesetzt. Eine dieser Verbindungen zeigte eine sehr hohe Affinität zur Proteinkinase A.^[110]

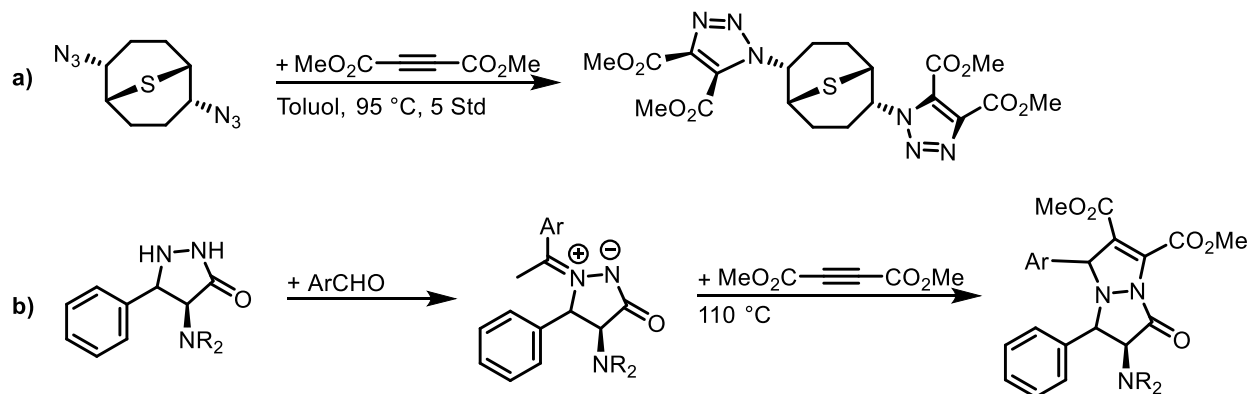
Wie beschrieben können Diamantoide mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen versehen werden, wodurch sich ein breites Spektrum potentieller Folgereaktionen ergibt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit neuartigen, azidfunktionalisierten Diamantoiden gearbeitet, welche eine Erweiterung der organischen Ligandenhülle durch „Click-Chemie“ erlauben.

1.4. Click-Chemie

Kolb, Finn und *Sharpless* beschäftigten sich mit der Synthese von biologisch aktiven Naturstoffen und prägten auf der Suche nach einfachen Synthesemöglichkeiten im Jahr 2001 den Begriff der „Click-Chemie“. Bei ihrer Arbeit suchten sie nach einfachen und günstigen Methoden zur Synthese von großen organischen Molekülen. Dabei entwickelten sie eine Synthesemöglichkeit zur Vernetzung kleiner organischer Moleküle über Heteroatombindungen und nannten dies „Click-Chemie“. Sie definierten Kriterien, nach denen eine „Click-Reaktion“ ablaufen muss. So soll die Reaktion modular, unempfindlich, breit anwendbar und unter einfachen Bedingungen durchzuführen sein. Neben sehr hohen Ausbeuten sollen auch keine störenden Nebenprodukte auftreten. Als störende Nebenprodukte sind solche definiert, die nur mit chromatographischen Methoden abgetrennt werden können. Die etwaige Aufarbeitung des Produktes soll beispielsweise durch Umkristallisation oder Destillation durchzuführen sein. Da es sich um ein Gebiet der Naturstoffsynthese handelt, muss die Reaktion auch stereospezifisch ablaufen. Die Triebkraft dieser Reaktion ist ein deutlicher Energiegewinn, der zu einer schnellen und vor allem selektiven Reaktion führt. Folgende Reaktionstypen lassen sich demnach als „Click-Reaktionen“ auffassen:

- Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen
- Nukleophile Substitutionen
- Nicht-aldolartige Carbonylreaktionen
- Additionen an C–C-Mehrfachbindungen

Zu den Cycloadditionen zählen vor allem 1,3-Dipolare Cycloadditionen und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen. Dabei werden zwei ungesättigte Reaktanden unter Ausbildung von fünf- oder sechsgliedrigen Heterozyklen miteinander zur Reaktion gebracht.^[111–115] Die bekannteste Reaktion ist die Dipolare Cycloaddition nach *Huisgen*, wobei Azide und Alkine miteinander umgesetzt werden. Unterschieden wird dabei in ringspannungsinduzierter Cycloaddition und Kupfer-(I)-katalysierter Reaktion. Die Azid-Gruppe hat dabei einige Vorteile: sie ist einfach einzuführen, hydrolysestabil und stabil gegenüber Dimerisierung. Die Umsetzung erfolgt mit möglichst elektronenarmen Alkinen, wobei sich ein Triazol-Ring ausbildet, wie in **Schema 8** dargestellt.



Schema 8: a) Azid-Alkin-Cycloaddition; b) [3+2]-Cycloaddition ausgehend von einem organisch funktionalisiertem Hydrazid.^[116]

Durch die Umsetzung eines Hydrazids mit aromatischen Aldehyden können Azomethinylide erhalten werden, welche mit einer Vielzahl an ungesättigten Verbindungen über eine [3+2]-Cycloaddition reagieren.^[116]

1.5. Toxizität von Organozinn-sulfidclustern

Heutzutage werden bis zu 70% der Krebsbehandlungen mit Platin-Komplexen durchgeführt.^[117–119] Im Körper werden im *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]-Komplex Chloratome durch Wassermoleküle substituiert, der daraus entstehende Komplex ist in der Lage, zwei Stellen innerhalb eines DNA-Strangs sowie zwei benachbarte Stränge zu vernetzen.^[120–122] Da die verwendeten Platin-Komplexe einige Nebenwirkungen, wie Nephrotoxizität, aufweisen und es einige Platin-resistente Tumore gibt, wird nach Alternativen geforscht.^[123] Dabei wird eine Reihe an Übergangsmetallkomplexen und Hauptgruppen-Verbindungen sowie Organozinnverbindungen untersucht, welche eine hohe strukturelle Vielfalt aufweisen, was von Vorteil für die Anwendung in verschiedenen Zellen ist.^[117,121,122,124–128]

Ziel dieser Arbeit war das Anbinden von Biomolekülen an Organozinn-sulfidcluster, sowie die Zersetzung dieser biologisch funktionalisierten Organozinn-sulfidcluster unter sauren Bedingungen, wie sie in der Umgebung einer Krebszelle vorliegen. Aus diesem Grund werden in diesem Kapitel die Zersetzungsprodukte entsprechender Cluster in Bezug auf ihre Toxizität betrachtet.

Während die Toxizität von Organozinnverbindungen bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt ist,^[129,130] wird sie erst seit den 1950er Jahren systematisch erforscht.^[59,131] Die Toxizität von Zinn(IV)organylverbindungen ist abhängig von der Anzahl und der Natur der organischen Substituenten. Für Stoffe der allgemeinen Summenformel R_nSnX_{4-n} ist die biologische Aktivität bei n = 3 am höchsten. Unter biologischer Aktivität wird die Wirkung eines Stoffes in einem Organismus verstanden. Tributylzinn- und Triphenylzinnverbindungen sind ähnlich giftig wie Cyanwasserstoff, während Monoalkylverbindungen quasi nicht toxisch sind.^[58,59] Uneinig ist man sich über die Funktion des Liganden X. Grundsätzlich trägt X nicht zur Toxizität der Verbindung bei. Für den Fall, dass X selbst biologisch aktiv ist, kann die Aktivität der Verbindung jedoch insgesamt erhöht werden.^[59,132] Häufig wird die Organozinn-Einheit auch als zytotoxisch beschrieben. Zudem sind die organischen Liganden dafür verantwortlich, das Molekül zum entsprechenden Ziel zu transportieren.^[125] So wirken unterschiedliche Organozinnverbindungen als Herbizide, Fungizide, Insektizide oder Bakterizide, die beispielsweise in Krankenhäusern oder in der Landwirtschaft eingesetzt werden.^[59,133–138]

Bereits 1985 wurden aminosäureähnliche Di- und Triorganozinnkomplexe auf ihre Anti-Tumor-Aktivität untersucht. Das Cystein-Derivat SnPh₂(CysOS) mit CysOS = (L-Cysteinat)²⁻, führte zu einer Verbindung mit einer sehr hohen cytotoxischen Aktivität gegenüber Leukämie.^[139]

Kumar und Kollegen untersuchten später die kardiovaskuläre Aktivität von Aminosäure- und Dipeptid-Derivaten der Organozinnverbindungen hinsichtlich einer Senkung des Blutdrucks. Im Rahmen ihrer Arbeiten stellten sie fest, dass die Seitenkette, welche zur O=C=O Gruppe und/oder zur Aminogruppe im Fall des Dipeptids benachbart ist, den gewünschten Effekt mit sich brachte. Es wurden diverse Di- und Triorganozinnverbindungen mit Aminosäuren und Dipeptiden, die eine

sehr geringe Toxizität ($LD_{50} > 1000\text{-}2000 \text{ mg/kg}$) aufwiesen, untersucht.^[140–142] Eine von den Forschern vorgeschlagene Struktur ist in **Abbildung 14** dargestellt.

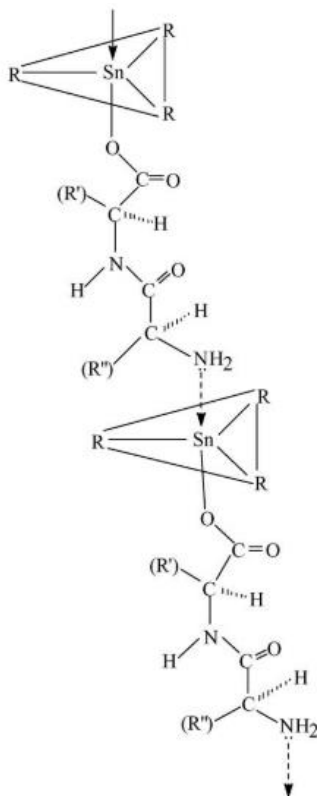
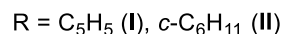
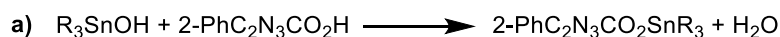


Abbildung 14: Vorgeschlagene Struktur einer peptidsubstituierten Organozinnverbindung im eindimensionalen Strang.^[141]

Im folgenden Abschnitt sollen kurz einige der bezüglich einer erwünschten biologischen Aktivität vielversprechendsten Organozinnverbindungen vorgestellt werden: Im Jahr 2005 stellte ein chinesisches Forscherteam eine sehr potente Organozinnverbindung vor, welches sogar die Wirkung von *cis*-Platin übersteigt.^[143] Die Gruppe synthetisierte Verbindungen nach dem Typ $2\text{-PhC}_2\text{N}_3\text{CO}_2\text{SnR}_3$ mit den Resten $R = -\text{C}_6\text{H}_5$ (**I**), $-\text{c-C}_6\text{H}_{11}$ (**II**) und $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CC}_6\text{H}_5$ (**III**). Die Synthese erfolgte ausgehend von einem Triorganozinnhydroxid (im Fall von **I** und **II**) oder ausgehend von Bis[tris(2-phenyl-2-methylpropyl)zinn]oxid (im Fall von **III**), welche jeweils mit 2-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure in Benzol umgesetzt wurden. Die Ausbeuten der Verbindungen betrugen zwischen 76 und 90%. Die Synthesen sind im folgenden **Schema 9** dargestellt.



Schema 9: Synthesen dreier 2-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carboxylat-substituierter Organozinnverbindungen; **a)** ausgehend von R_3SnOH mit den entsprechenden Resten; **b)** ausgehend von einem organisch substituierten Zinnoxid.^[143]

Verbindungen **I-III** wurden mittels NMR-Spektroskopie sowie im Fall von Verbindung **I** und **III** mittels Einkristall-Röntgen-Diffraktometrie charakterisiert.

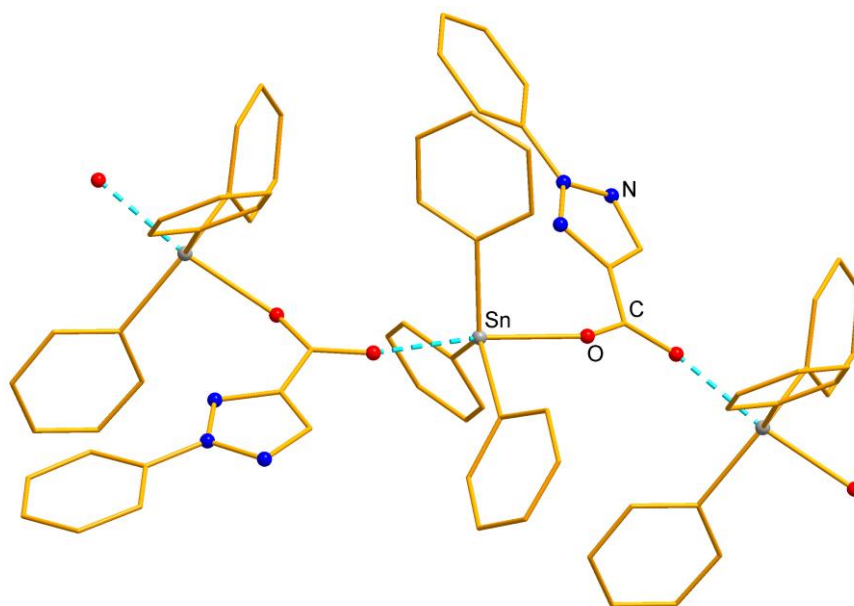


Abbildung 15: Molekülstruktur im Kristall der von Tian synthetisierten Verbindung **I**. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.^[143]

Im Rahmen der Studie wurden *in vitro*-Antitumor-Screenings durchgeführt. Mit einer Konzentration von <0.1% wurden Tests im Vergleich mit *cis*-Platin an Gebärmutterhalskrebs- (HeLa), Kolonkarzinom- (CoLo 205) und Mammatumor-Zellen (MCF-7) durchgeführt. Es zeigte sich, dass alle drei Verbindungen eine hohe *in vitro*-Antitumoraktivität aufweisen. Besonders Verbindung **I** stellte sich als weitaus aktiver als *cis*-Platin heraus (IC_{50} für Verbindung **I**: $0.00447 \mu\text{g/mL} \pm 0.00084$, IC_{50} für *cis*-Platin: $1.4433 \mu\text{g/mL} \pm 0.3312$), der IC_{50} -Wert gibt hierbei die Konzentration des Inhibitors an, bei der die halbmaximale Hemmung beobachtet wird.^[143]

Ein weiteres mögliches Zersetzungsprodukt von Organozinn-sulfidclustern jeglichen Typs ist Schwefelwasserstoffgas (H_2S), das nach Einwirkung von Säure entsteht. Generell gilt H_2S als ähnlich toxisch wie Cyanwasserstoff. Das Einatmen kleinerer Mengen führt zu Schwindel und Atemnot bis hin zur Lähmung des Atemzentrums im Gehirn, weswegen bei einer Vergiftung nur

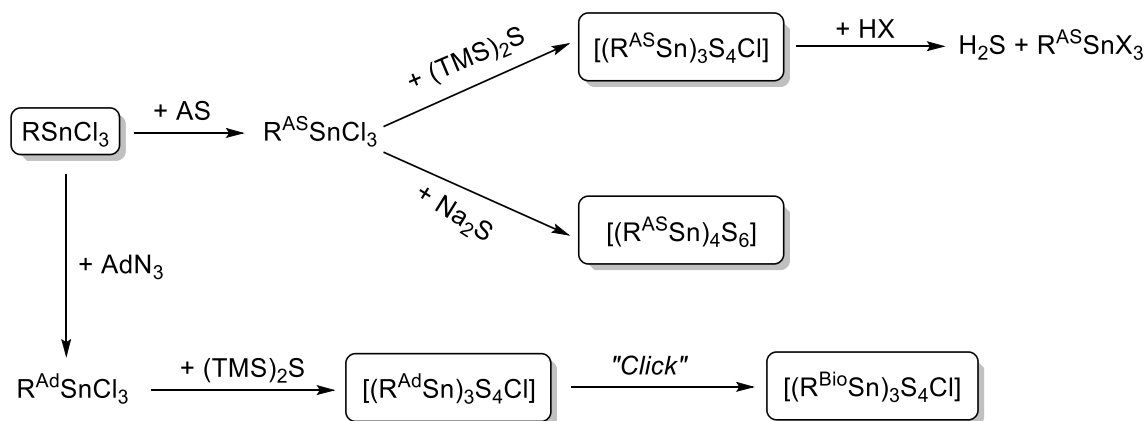
künstliche Beatmung hilft. Bei einem nur ~1%igen Anteil von H_2S in der Atemluft kommt es innerhalb von Sekunden zum Tod.^[6] In den letzten Jahren ist auch das Interesse an kleinen Molekülen wie NO oder CO, welche sich als Botenstoffe eignen, enorm gestiegen. Forscher aus Kanada und den USA stellten in diesem Rahmen im Jahr 2008 eine Studie zur Wirkung von H_2S im physiologischen System auf. Basis dafür war die Tatsache, dass der Körper in der Lage ist, ausgehend von Cystein enzymatisch H_2S zu synthetisieren. Mäuse, bei denen dieses Enzym ausgeschaltet war, litten bereits früh an Bluthochdruck. Der H_2S -Gehalt in verschiedenen Organen lag zwischen 20 und 80% unter dem normalen Wert. Durch externe Gabe von H_2S konnte der Blutdruck der Mäuse wieder normalisiert werden. Die Forscher sehen darin eine potentielle Anwendung für H_2S zur Behandlung von Bluthochdruck.^[144] In einer anderen Studie konnten bei Mäusen über einen Zeitraum von sechs Stunden mit Hilfe von H_2S der Stoffwechsel sowie die Körpertemperatur abgesenkt werden. Die Sauerstoffaufnahme wurde um etwa 50% gesenkt, während der CO_2 -Ausstoß um etwa 60% verringert wurde. Die Mäuse zeigten bei den Studien keine Langzeitschäden.^[145] Weiterhin wurde festgestellt, dass in Knoblauch enthaltene organische Polysulfide im Körper zu H_2S umgesetzt werden, was sich ebenfalls positiv auf den Blutdruck auswirkt.^[146]

2. Motivation

Durch die Funktionalisierung von Organozinnsulfidclustern kam, wie in der Einleitung beschrieben, in den letzten Jahren ein breites Forschungsfeld zustande. Ein bisher unerforschtes Gebiet für diese Cluster ist die Erweiterung auf biologische Systeme. Da Organozinnverbindungen häufig biologische Aktivität aufweisen, entstand am Rande der Arbeiten innerhalb des LOEWE-Projektes *SynChemBio* im Jahr 2014 die Idee, bioorganisch funktionalisierte Organozinnsulfidcluster auf eine potenziell zytostatische Wirkung hin zu untersuchen. Um die Organozinnsulfidcluster, welche sich in den meisten Fällen in polaren Lösungsmitteln oder Wasser zersetzen, überhaupt in ein biologisches System einbringen zu können, ist eine entsprechende Funktionalisierung der organischen Substituenten vonnöten. Durch das Anbringen von polaren oder bio-kompatiblen Molekülen wie Aminosäuren oder Peptiden könnte sich die Löslichkeit und Empfindlichkeit der Cluster gegenüber Luftsauerstoff und Wasser beeinflussen lassen und der Organozinnsulfidcluster in den Körper eingebracht werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene unpolare und polare Aminosäuren an Organozinnsulfidcluster angebunden werden. Dies sollte über zwei verschiedene Herangehensweisen erfolgen:

In ersten Arbeiten sollte untersucht werden, ob eine Anbindung von Peptiden grundsätzlich möglich ist, und ob sich dies positiv auf die Löslichkeit der Cluster auswirkt. Einen weiteren Schritt sollte das Anbringen von einzelnen Aminosäuren darstellen, welche anschließend zu Peptiden umgesetzt werden können. Die erste Synthesestrategie geht aus von einem ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid ($\text{R}^{\text{AS}}\text{SnCl}_3$), welches mit Aminosäurehydraziden zu funktionalisierten Organozinntrichloriden ($\text{R}^{\text{AS}}\text{SnCl}_3$) umgesetzt wird. Im Anschluss erfolgt die Reaktion mit einer Sulfidquelle zu dem entsprechenden Cluster im Defektheterokuban-Typ $[(\text{R}^{\text{AS}}\text{Sn})_3\text{S}_4\text{Cl}]$ oder Doppeldeckerstrukturmotiv $[(\text{R}^{\text{AS}}\text{Sn})_4\text{S}_6]$. Eine schematische Darstellung ist im oberen Zweig von **Schema 10** gegeben.



Schema 10: Syntheseplanung zur Darstellung von verschieden substituierten Organozinnsulfidclustern; **oben:** Weg zur Anbindung von Aminosäuren; **unten:** Syntheseweg zur Anbindung von größeren Biomolekülen über „Click-Chemie“.

Die zweite Herangehensweise, die in **Schema 10** unten veranschaulicht wird, sollte in Kooperation mit *Jan-Philipp Berndt* aus dem Arbeitskreis *Schreiner* bearbeitet werden. Hierbei sollte ein Adamantylazid-Baustein an einen Organozinnsulfidcluster angebracht werden, sodass über eine ringspannungsinduzierte Azid-Alkin-Cycloaddition ein größeres Peptid an den Cluster angebracht werden kann. Da Click-Reaktionen ohne Nebenprodukte ablaufen, entfällt die aufwändige Aufarbeitung des Produktes. Es sollten im Rahmen dieses Themenblocks verschiedene Reaktionen mit Alkinen (mit und ohne Peptidsubstitution) durchgeführt und die entsprechenden Produkte charakterisiert werden.

Um zu verstehen, wie sich die Cluster im Körper verhalten könnten, speziell in der leicht sauren Umgebung von Krebszellen, sollte in abschließenden Studien, die auch die Abspaltung einer Schutzgruppe beinhalten, die Zersetzung von Organozinnsulfidclustern mit Säuren untersucht werden. Hierfür sollten aminosäurefunktionalisierte Organozinnsulfidcluster mit unterschiedlich starken Säuren umgesetzt und die Reaktionsprodukte charakterisiert werden.

3. Zusammenfassungen

Die folgenden Kapitel beinhalten kurze Zusammenfassungen zu den jeweiligen Publikationen. Molekülstrukturen und Schemata sowie die jeweiligen Benennungen für Moleküle, organische Substituenten (R) und Bezeichnungen von Bildern werden aus den jeweiligen Publikationen verwendet.

3.1. Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters

Diese Veröffentlichung behandelt das Anbinden eines Aminosäurehydrazids zweier Dipeptide an zwei verschiedene Cluster-Typen $[(\text{RSn})_4\text{S}_6]$ (**A**) und $[(\text{RSn})_3\text{S}_4\text{Cl}]$ (**B**), $\text{R} = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$. Die Verbindungen wurden über Einkristallstrukturanalyse, NMR-Spektroskopie, Elementanalytik und Massenspektrometrie charakterisiert. Es sollte überprüft werden, ob auf diesem Wege die Löslichkeit von Organozinn-sulfidclustern in polaren und donierenden Lösungsmitteln erhöht werden kann.

Durch die Umsetzung von vier Äquivalenten Phenylalaninhydrazid mit dem ketofunktionalisierten Cluster $[(\text{RSn})_4\text{S}_6]$ (**A**) wurde eine zweifach substituierte Clusterverbindung synthetisiert. Mittels Einkristallstrukturanalyse konnte eine intramolekulare Kondensationsreaktion zwischen einer Aminogruppe der Aminosäure und einer Ketofunktion am Organozinn-sulfidcluster nachgewiesen werden. Unter Abspaltung von H_2S kam es zudem zu einer Umlagerung des Clusterkerns zu einer $[\text{Sn}_4\text{S}_5]$ -Einheit. Zwei Zinnatome werden von den Stickstoffatomen der vorherigen Aminogruppe der Aminosäure koordiniert, während die zwei anderen Zinnatome durch die Stickstoffatome des ursprünglichen organischen Liganden koordiniert werden. Für alle Zinnatome ergibt sich damit eine Koordinationszahl von fünf. Die Molekülstruktur im Kristall ist in **Abbildung 16** dargestellt.

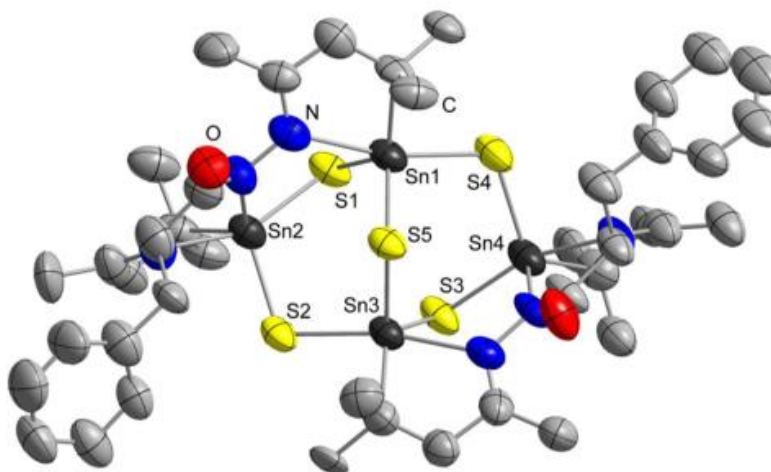


Abbildung 16: Molekülstruktur der Verbindung **1** im Kristall. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt. Die Ellipsoide sind mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit gezeichnet.

Um nun die Ligandenhülle dieses Clusters zu erweitern, wurden zwei durch eine Boc-Schutzgruppe terminierte Dipeptidderivate mit den Clustern **A** und **B** umgesetzt. Die verwendeten hydrazinfunktionalisierten Dipeptide BocAla-Ala-N₂H₃ und BocVal-Phe-N₂H₃ stellen unpolare Liganden dar. BocAla-Ala-N₂H₃ wurde mit beiden Cluster-Typen umgesetzt, während das zweite Dipeptidderivat lediglich mit Cluster **B** umgesetzt wurde. In allen Fällen legt Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) eine Reaktion zu dem dreifach substituierten defektheterokubanartigen Cluster **B** nahe. Die Umlagerung des Clusters **A** zu **B** unter ESI-MS-Bedingungen wurde bereits in vorhergehenden Arbeiten dokumentiert.^[41] ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren der Umsetzungen mit Cluster **B** zeigen jeweils zwei Signalsätze für die organischen Substituenten der chemisch verschiedenen Zinnatome.

Die Publikation beschreibt die erfolgreiche Anbindung von Aminosäuren und Peptiden an Organozinnsulfidcluster, wodurch im Vergleich zu Clustern mit kleineren organischen Substituenten trotz der unpolaren Substituenten eine deutliche Verbesserung der Löslichkeit in beispielsweise polaren Lösungsmitteln beobachtet werden konnte. Die sterisch anspruchsvollen Peptidsubstituenten schirmen den Cluster ab, sodass die Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid gegeben ist.

3.2. Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters

Die Veröffentlichung beschreibt die Umsetzung einer neuen Synthesestrategie zur Bildung von organisch substituierten Zinnsulfidclustern ausgehend von einem aminosäurefunktionalisierten Organozinntrichlorid.

Die Umsetzung vom ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid R^1SnCl_3 ($R^1 = CMe_2CH_2C(O)Me$) mit Bistrimethylsilylsulfid nach der literaturbekannten Syntheseroute zum defektheterokubanartigen Cluster $[(R^1Sn)_3S_4Cl]$ stellt häufig keine vollständige Umsetzung zum Produkt dar. Neben Zwischenstufen bei der Bildung des Clusters $[(R^1SnCl_2)_2S]$ wird auch das Edukt nicht vollständig umgesetzt. Das Edukt R^1SnCl_3 hat bei einer Reaktion des ketofunktionalisierten Clusters mit dem Boc-geschützten Valinhydrazid reagiert, wobei ein entsprechend funktionalisiertes Organozinntrichlorid $R^{BocVal}SnCl_3$ ($R^{BocVal} = CMe_2CH_2C(NNH*BocVal*)Me$) erhalten und röntgenographisch untersucht wurde. Die Molekülstruktur im Kristall ist in **Abbildung 17** dargestellt.

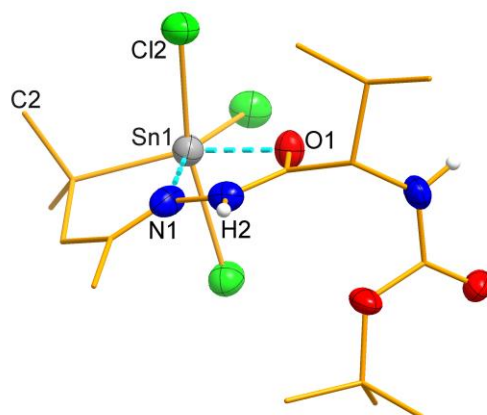
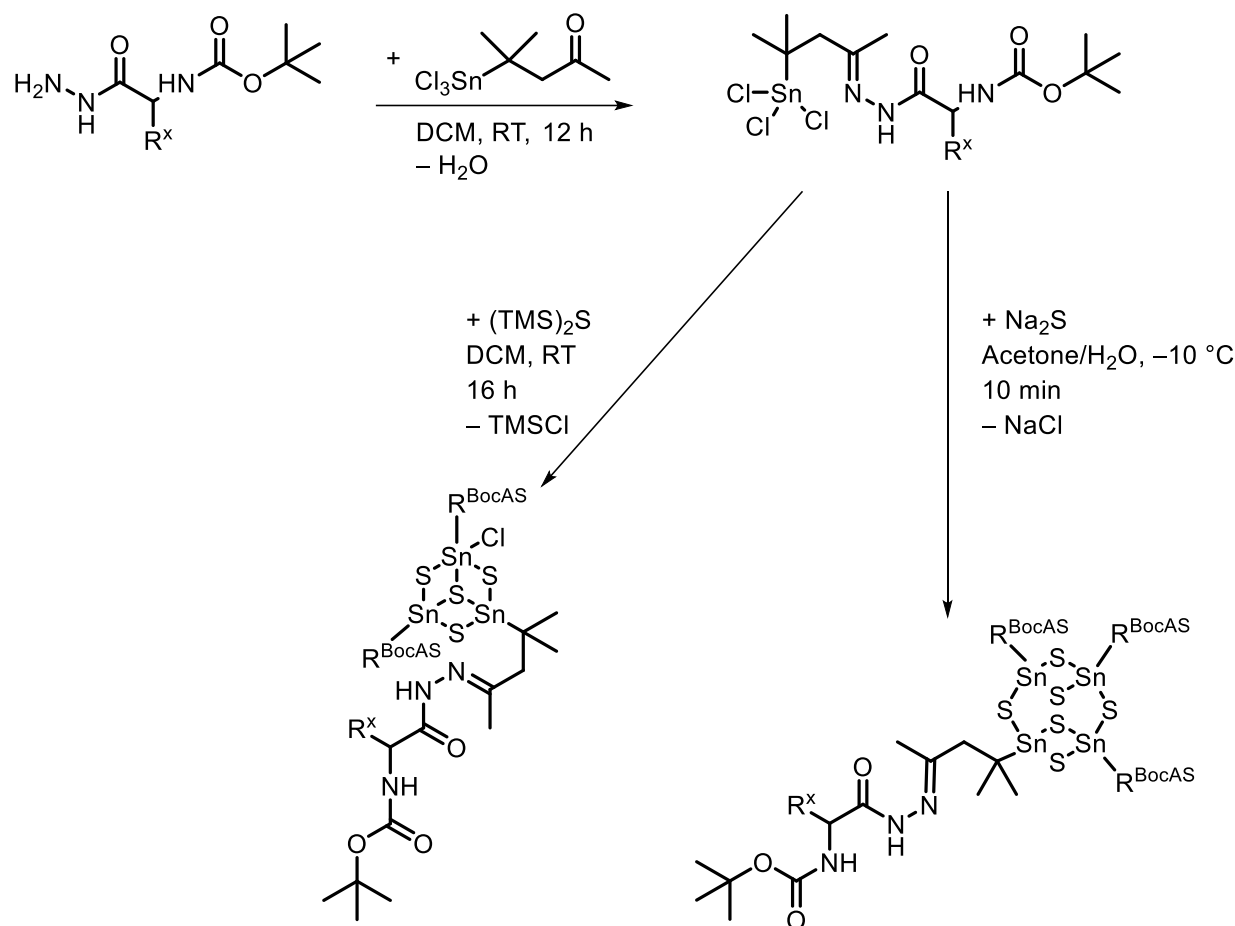


Abbildung 17: Molekülstruktur des mit Boc-geschütztem Valin funktionalisierten Organozinntrichlorids $R^{BocVal}SnCl_3$ im Kristall. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Dieser Befund, sowie der Umstand, dass das bei der Reaktion von ketofunktionalisierten Clustern mit einem Hydrazid entstehende Wasser den Cluster zum Teil direkt zersetzt, führte zu der Überlegung, eine Synthesestrategie zu etablieren. Bekanntermaßen sind Organozinntrichloride nicht übermäßig empfindlich gegenüber Wasser, sodass sich deren direkte Funktionalisierung anbot. Im Rahmen der Arbeit wurden verschiedene unpolare und polare Aminosäuren verwendet. Die entsprechenden Organozinntrichloride konnten in hoher Reinheit synthetisiert werden. Die Produkte wurden über NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie charakterisiert. Nach Umsetzung der Boc-geschützten Aminosäure Alanin mit dem Organozinntrichlorid konnten ebenfalls Kristalle erhalten und röntgenographisch untersucht werden. Diese funktionalisierten Organozinntrichloride wurden im Anschluss mit Bistrimethylsilylsulfid zum defektheterokubanartigen Cluster umgesetzt. Die Struktur konnte lediglich mittels ^{119}Sn -NMR-

Spektroskopie beleuchtet werden. Entsprechend der zwei chemisch nicht äquivalenten Zinnatome sind zwei Signale zu sehen. ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektroskopie wiesen eine Verbreiterung der Signale aufgrund der hohen Dynamik des Clusters auf. Der Reaktionsweg ist in **Schema 11** abgebildet.



Schema 11: Alternative Syntheseroute zur Herstellung von aminosäurefunktionalisierten Organozinntrisulfidclustern mit den Summenformeln $[(\text{R}\text{Sn})_3\text{S}_4\text{Cl}]$ und $[(\text{R}\text{Sn})_4\text{S}_6]$.

Im ESI(+)-Massenspektrum konnte der dreifach substituierte Cluster ohne Fragmente oder Nebenprodukte nachgewiesen werden. Im Fall der Aminosäuren Tyrosin und Serin konnte eine Reaktion mit dem bei der Reaktion entstehenden TMSCl beobachtet werden. Die beiden Aminosäuren tragen eine terminale Alkohol-Funktion an ihrer Seitenkette, welche laut ESI(+)-Massenspektren je mit einer Trimethylsilyl-Gruppe geschützt wurde.

Um herauszufinden, ob ausgehend von aminosäurefunktionalisierten Organozinntrichloriden Cluster mit verschiedenen Clusterkernen $[\text{Sn}_3\text{S}_4]$ und $[\text{Sn}_4\text{S}_6]$ erhalten werden können, wurden in einem weiteren Versuch die drei Organozinntrichloride der unpolaren Aminosäuren Valin, Leucin und Phenylalanin in einem Aceton/Wasser-Gemisch analog der Synthese des ketofunktionalisierten Doppeldeckerclusters mit Natriumsulfid umgesetzt. Im ESI(+)-Massenspektrum war das Umlagerungsprodukt, der defektheterokubanartige Cluster zu sehen, was

bereits in früheren Arbeiten^[41] beobachtet worden war. ^1H -NMR sowie ^{13}C -NMR-Spektren zeigten ebenfalls eine Verbreiterung der Signale analog zu den Spektren der defektheterokubanartigen Cluster, jedoch im Vergleich zu diesem keine deutliche Verschiebung der Signale. Um die Vermutung über die Struktur des Clusterkerns zu bekräftigen, wurde das ^{119}Sn -NMR-Spektrum herangezogen. In diesem Fall zeigt sich nur ein Signal für die vier chemisch identischen Zinnatome, welches im Vergleich zu den defektheterokubanartigen Clustern deutlich hochfeldverschoben ist, was darauf hindeutet, dass ein anderer Cluster gebildet wurde.

Ausgehend von aminosäurefunktionalisierten Organozinntrichloriden können tatsächlich Cluster zweier Strukturtypen dargestellt werden. Zudem wird bei dieser Synthesestrategie eine Zersetzung des Clusters durch Spuren von Wasser bei seiner Bildung umgangen.

3.3. Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation

Um Organozinn-sulfidcluster mit größeren Biomolekülen zur Reaktion zu bringen, wurde eine weitere Synthesever variante angewendet. Die hier aufgeführte Publikation beschreibt die erste literaturbekannte „Click-Reaktion“ an einem anorganischen Cluster. In diesem Fall handelt es sich um eine ringspannungsinduzierte Azid-Alkin-Cycloaddition, welche bereits nach wenigen Stunden vollständig abgelaufen ist. Mit Hilfe dieser Reaktion ist es gelungen, ein Tripeptidderivat an einen adamantylsubstituierten Zinnsulfidcluster anzubringen.

Die Herstellung des Adamantylazidhydrazids **2** erfolgte von *Jan-Philipp Berndt* aus dem Arbeitskreis *Schreiner*, ausgehend von einem carbonsäuresubstituierten Adamantanderivat über sieben Stufen mit einer guten Ausbeute. Dieses Adamantylazidhydrazid wurde (analog der in **Kapitel 3.2.** beschriebenen Syntheseroute) über eine Kondensationsreaktion mit dem ketofunktionalisierten Organozinntrichlorid R^2SnCl_3 ($R^2 = CMe_2CH_2C(O)Me$) verknüpft. Wie für „Click-Reaktionen“ typisch verläuft die Reaktion ohne störende Nebenprodukte und nahezu quantitativ. Im Rahmen der Arbeit konnten sowohl von Adamantylazidhydrazid als auch von dem entsprechend substituierten Organozinntrichlorid Kristalle erhalten und per Einkristallstrukturanalyse untersucht werden. Im Fall des Adamantylazidhydrazides liegen die Moleküle in der Elementarzelle als Dimere vor – die Wasserstoffatome der terminalen Aminogruppe bilden über Wasserstoffbrückenbindungen zu der Ketogruppe eines Nachbarmoleküls aus und umgekehrt. Die Kristallstruktur des Organozinntrichlorids R^3SnCl_3 weist ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen auf, hier jedoch zwischen Chloratomen und Protonen der Aminfunktion benachbarter Kohlenstoffatome ($R^3 = CMe_2CH_2C(NNHC(O)(C_{10}H_{14}N_3))Me$).

Die Umsetzung dieses Organozinntrichlorids mit Bistrimethylsilylsulfid in Dichlormethan führt zur Bildung des defektheterokubanartigen Clusters $[(R^3Sn)_3S_4Cl]$. Dies konnte mittels 1H -NMR-, ^{13}C -NMR- sowie ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Einkristallstrukturanalyse nachgewiesen werden. Die 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen eine Verbreiterung der Signale, was aufgrund der Dynamik des Clusters zu erwarten ist. Im Massenspektrum erkennt man den dreifach substituierten Cluster sowie ein Fragment davon. Bei dem Fragment handelt es sich um einen zweifach substituierten Cluster, welcher offenbar während des Massenspektrometrie-Experiments entsteht, wie ein MS-MS-Experiment nahelegte. Die Einkristallstrukturanalyse der Verbindung zeigt einen verzerrt defektheterokubanartigen Clusterkern $[Sn_3S_4]$. Die Verzerrung resultiert aus Wasserstoffbrückenbindungen des Chloratoms zu benachbarten Methyl- und Methylengruppen und aus dem sterischen Anspruch der Adamantyl-Substituenten. Während zwei der drei Reste durch diese Koordination fixiert sind, kann der dritte Rest frei gedreht werden, was sich in einer Rotationsfehlordnung im Festkörper äußert. Dabei kann der Azid-Rest auf zwei Positionen verfeinert werden. Die Molekülstruktur im Kristall ist aus zwei verschiedenen Blickwinkeln in der folgenden **Abbildung 18** dargestellt.

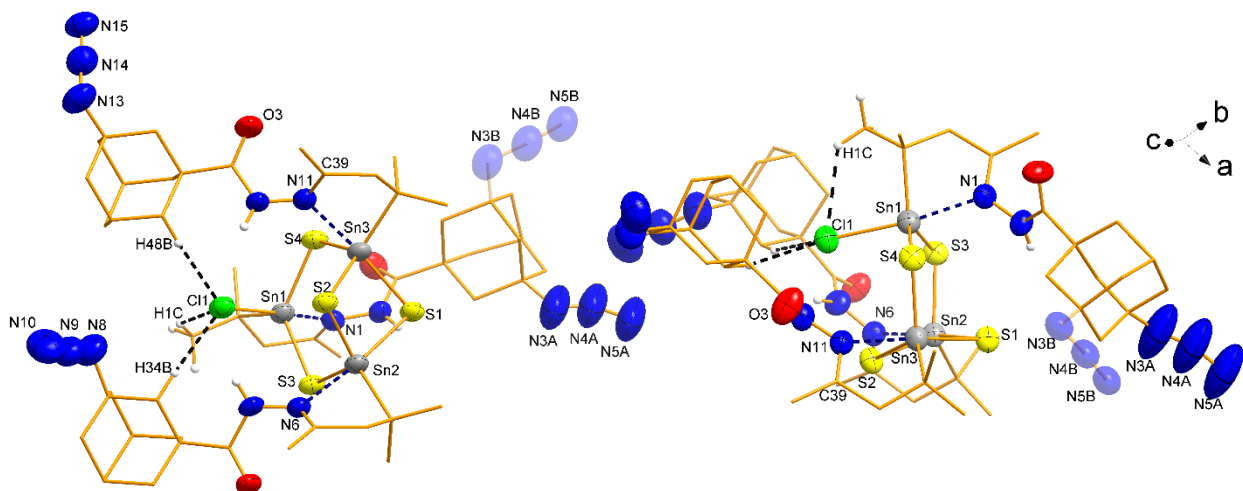
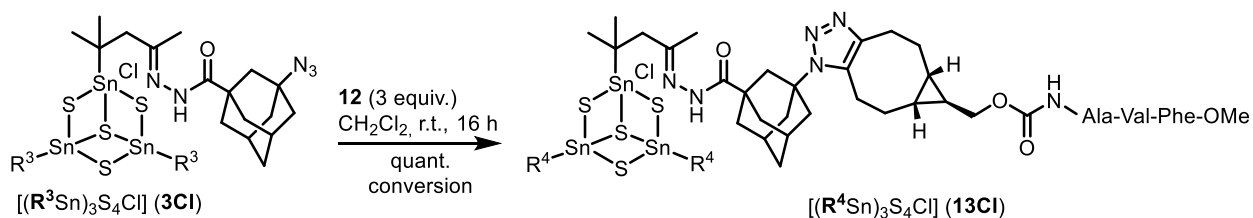


Abbildung 18: links: Molekülstruktur des adamantylazidfunktionalisierten Zinnsulfidclusters **3Cl** im Kristall; rechts: Cluster in der Seitenansicht zur Darstellung der Verzerrung der Clusterstruktur. Nicht relevante Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Aus der nun anschließenden „Click-Reaktion“ mit einem symmetrisch aufgebauten Alkin, welches mit einem Tripeptid (Ala-Val-Phe-OMe) substituiert ist (**Schema 12**), konnte mittels Massenspektrometrie das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Auch hier sind im ESI(+)-Massenspektrum Fragmente zu sehen, die auf eine Teilsubstitution des Clusters hinweisen. Da die relative Häufigkeit des gewünschten Produktes sehr gering ist, konnte kein MS-MS-Experiment mit dieser Verbindung durchgeführt werden.



Schema 12: Reaktionsschritt der „Click-Reaktion“ ausgehend von dem adamantylazidsubstituierten Organozinnsulfidcluster **3Cl** unter Ausbildung eines Triazolrings in Verbindung **13Cl**; $\text{R}^3 = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NNHC}(\text{O})(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3))\text{Me}$,
 $\text{R}^4 = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NNHC}(\text{O})(\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_6))\text{Me}$.

Stattdessen konnten relevante Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum beobachtet werden. Hierbei ist zu sehen, dass das Signal der Alkin-Kohlenstoffatome, welches bei etwa 100 ppm erwartet wird, im Produkt bei einer stöchiometrischen Umsetzung vollständig verschwunden ist. Für die bei der Reaktion entstehenden Kohlenstoffatome des Triazol-Rings können zwei neue Signale im Produktspektrum bei etwa 133 ppm sowie bei 147 ppm festgestellt werden. Das ^{119}Sn -NMR-Spektrum zeigt zwei Signale, welche den zwei chemisch verschiedenen Zinnatomen der Verbindung zugeordnet werden können. Aus diesem Grund lässt sich feststellen, dass die Reaktion

zur Dreifachsubstituierung des Clusters geführt hat und die Fragmente lediglich während des massenspektrometrischen Experiments entstehen.

Mit Hilfe der „Click-Chemie“ konnten Tripeptide unter einfachen Reaktionsbedingungen an den Organozinnsulfidcluster angebracht werden. Die Löslichkeit dieser Cluster in relativ unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlorethan ist extrem hoch. Die Löslichkeit in polaren oder donierenden Lösungsmitteln wurde nicht untersucht.

3.4. Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl-Functionalized Tin Sulfide Clusters

Diese Publikation baut auf den Ergebnissen der in **Kapitel 3.3.** zusammengefassten Publikation auf. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine ringspannungsinduzierte Azid-Alkin-Cycloaddition. Allerdings wurden in dieser Arbeit unsymmetrisch aufgebaute Alkine verwendet, was die Charakterisierung der Verbindungen über ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie erschwert.

Ausgehend von dem bereits vorgestellten adamantylazidsubstituierten Organozinn-sulfidcluster **D** wurde die „Click-Reaktion“ mit einem Alkin durchgeführt, welches eine terminale Amin-Funktion aufweist. Über ESI(+)-Massenspektrometrie konnte die dabei entstehende außergewöhnliche Struktur aufgeklärt werden. Bei der Reaktion fand, analog zu den in **Kapitel 3.1.** beschriebenen Beobachtungen, eine intramolekulare Kondensationsreaktion statt. Dabei reagierte das terminale Amin des organischen Substituenten mit einer Ketofunktion am Organozinn-sulfidcluster (Iminbildung), was dazu führte, dass zwei Zinnatome über den erweiterten organischen Liganden miteinander verbrückt wurden, während das dritte Zinnatom einen vollständigen Substituenten trägt. Die vorgeschlagene Struktur **1** wurde von *Eike Dornsiepen* über DFT-Rechnungen mit einem Energiegewinn durch die Kondensationsreaktion von fast 400 kJ/mol bestätigt. Die aus den Rechnungen folgende Molekülstruktur ist in **Abbildung 19** abgebildet.

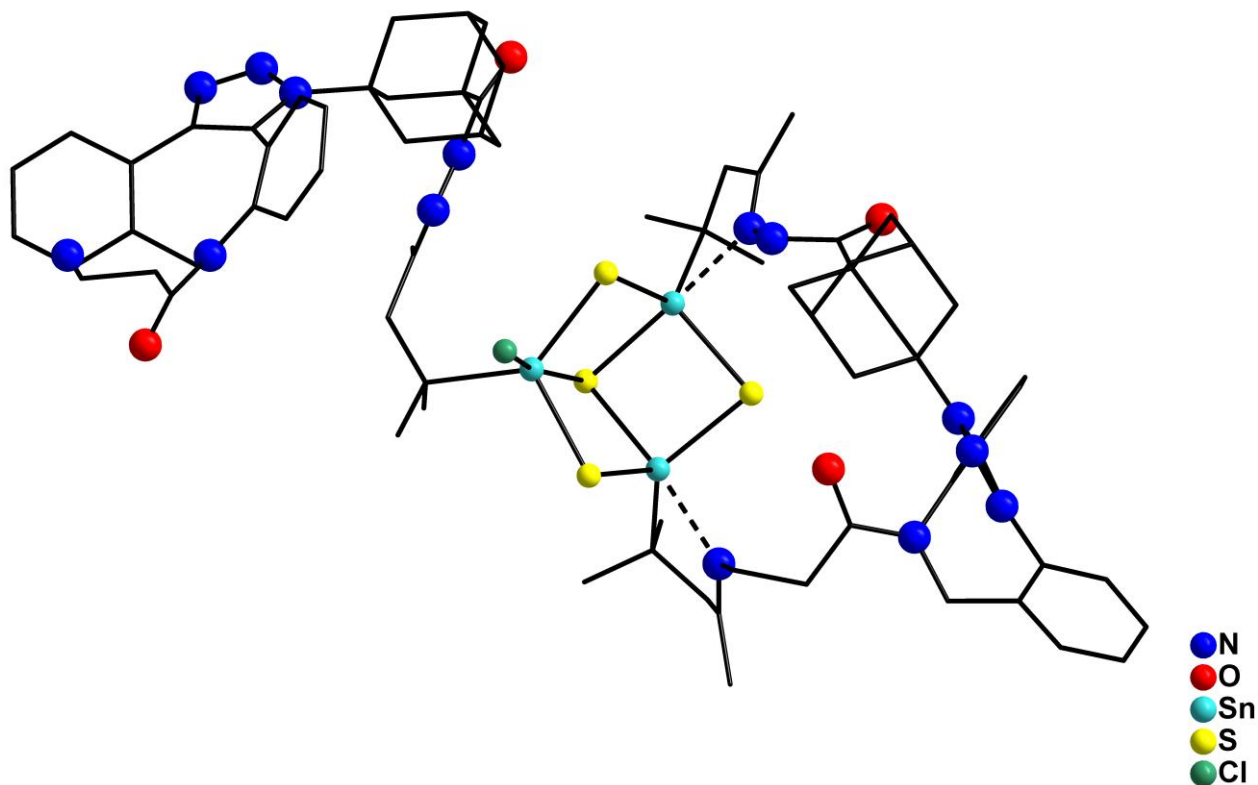


Abbildung 19: Mit DFT-Methoden berechnete Molekülstruktur der Verbindung **1**. Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

Dieses Clustermolekül würde eine selektive Erweiterung der organischen Ligandenhülle an einem Zinnatom erlauben, was ein Ziel des LOEWE-Projektes *SynChemBio* war. Die aktive Tasche der Proteinkinase A sollte hierbei mit einem peptidsubstituierten Organozinnsulfidcluster angesprochen werden. Durch die Erweiterung nur eines Substituenten könnte eine bessere Anpassung der Verbindung an diese aktive Tasche erreicht werden.

Weiterhin wurde von *Jan-Philipp Berndt* ein Boc-geschütztes Tripeptid (BocVal-Phe-Ala) an der terminalen Aminogruppe des Alkins eingeführt. Die „Click-Reaktion“ dieses Alkins **3** mit dem adamantylazidsubstituierten Organozinnsulfidcluster **D** wurde über ESI(+)-Massenspektrometrie untersucht. Das Spektrum zeigt neben dem Produkt alle Fragmente der Teilsubstitution. Das Hauptprodukt tritt mit einer geringen relativen Häufigkeit auf, weswegen ein MS-MS-Experiment dieser Verbindung nicht durchgeführt werden konnte. Um zu verifizieren, dass die Fragmente lediglich im Massenspektrometer entstehen, wurde ein ^{119}Sn -NMR-Spektrum des Produktes aufgenommen. Dieses zeigt zwei Signale für die chemisch verschiedenen Zinnatome, welche sich durch eine andere Verschiebung vom Edukt unterscheiden. Da keine zusätzlichen Signale im ^{119}Sn -NMR-Spektrum zu sehen sind, kann davon ausgegangen werden, dass lediglich das Hauptprodukt in Lösung vorliegt und die „Click-Reaktion“ zu einer vollständigen Substitution des Clusters geführt hat.

Auch in diesem Fall ist die Löslichkeit in chlorierten Lösungsmitteln gegeben, in polaren Lösungsmitteln wurde sie jedoch nicht untersucht.

3.5. Hydrolysis of Amino Acid-Functionalized Tin Sulfide Clusters

Um abschließend die Zersetzung aminosäurefunktionalisierter Zinnsulfidcluster untersuchen zu können, wurde im Rahmen dieser Veröffentlichung die Umsetzung dieser Substanzen mit verschiedenen Säuren untersucht. Um die Frage zu behandeln, ob diese Cluster potentiell als Zytostatikum eingesetzt werden können, galt es zunächst zu untersuchen, unter welchen Bedingungen welche Zersetzungsprodukte entstehen. Ein Teil dieser Veröffentlichung beschäftigt sich mit der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, welche eingeführt wurde, um eine intramolekulare Iminbildung wie in **Kapitel 3.1** und **3.3** beschrieben zu verhindern. Dies stellte den ersten Schritt zur Erweiterung des organischen Substituenten bis hin zu einem Oligopeptid dar, wodurch die Löslichkeit und Stabilität in polaren Lösungsmitteln erhöht werden sollte.

Der ketofunktionalisierte Cluster $[(R^2Sn)_3S_4Cl]$ ($R^2 = CMe_2CH_2C(O)Me$) wurde mit verschiedenen Äquivalenten 37%iger Salzsäure umgesetzt. Im Rahmen einer NMR-Studie wurde ein Gemisch aus dem Edukt R^2SnCl_3 , einer Vorstufe zum defektheterokubanartigen Cluster $[(R^2SnCl_2)_2S]$, und dem ketofunktionalisierten Cluster selbst verwendet. Dieser Studie zufolge führt ein Überschuss an Salzsäure zur vollständigen Zersetzung des Clusters und des Zwischenproduktes $[(R^2SnCl_2)_2S]$. Die 1H -NMR-Spektren im Vergleich sind **Abbildung 20** zu entnehmen. Die Reaktion führt zu einer klaren, farblosen Lösung, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei der Reaktion weder Zinnsulfid noch Polysulfide entstehen. Aufgrund der Annahme, dass der Schwefelanteil des Clusters in Form von H_2S aus der Lösung entweicht, wurde das bei der Reaktion entstehende Gas in eine Silbernitrat-Lösung eingeleitet, woraufhin schwarzes Silbersulfid entstand. Damit konnte bewiesen werden, dass die Zersetzung des Clusters mit Salzsäure zur Bildung des Organozinntrichlorids unter Freisetzung von H_2S führt. Diese Ergebnisse ließen sich mit einer Lösung von HCl in Dioxan reproduzieren.

Die Studie führte zu der Frage, ob auch andere Halogenatome in die Organozinnverbindung eingebaut werden können, wenn eine andere Halogenwasserstoffsäure verwendet wird. Aus diesem Grund wurde die gleiche Testreihe mit Bromwasserstoffsäure und dem phenylalaninsubstituierten Zinnsulfidcluster $[(R^3Sn)_3S_4Cl]$ ($R^3 = CMe_2CH_2C(N(L-Phe-Boc))Me$) durchgeführt. Im Fall von drei Äquivalenten Bromwasserstoffsäure konnte im ESI(-)-Massenspektrum ein Gemisch aus $[R^3SnCl_3]^-$, $[R^3SnBr_2Cl]^-$ und $[R^3SnCl_2]^-$ detektiert werden. Die Verwendung von Bromwasserstoffsäure im Überschuss führt zur Bildung von Zinnspezies, in welchen Chloridliganden durch Bromidliganden ausgetauscht wurden. Hier ließen sich $[R^3SnBr_3]^-$, $[R^3SnBr_2Cl]^-$ und $[R^3SnBr_2]^-$ im ESI(-)-Massenspektrum detektieren. Im Fall der zweifach halogenierten Spezies fand zusätzlich zur Abspaltung des Halogenids eine Deprotonierung statt.

Wird bei der Reaktion mit dem ketofunktionalisierten Cluster $[(R^2Sn)_3S_4Cl]$ Schwefelsäure verwendet, kann die Reaktion zu einem Organozinntrihalogenid naturgemäß nicht stattfinden. Stattdessen kommt es zur Zersetzung des Clusters unter Bildung von schwerlöslichen Polysulfiden und Zinnsulfid, was aber nicht näher untersucht wurde.

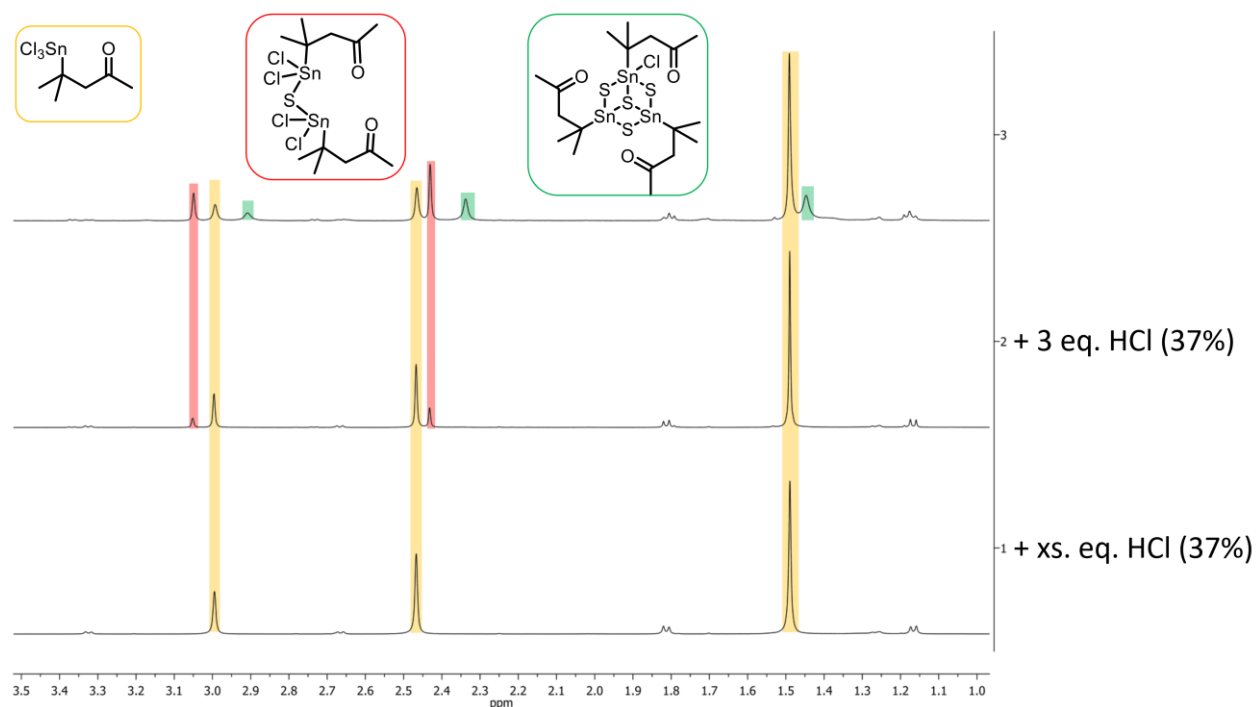


Abbildung 20: ^1H -NMR-Spektren einer exemplarisch ausgewählten Messreihe, gemessen in CDCl_3 . **oben:** Gemisch aus ketofunktionalisiertem Organozinn-sulfidcluster $[(\text{R}^2\text{Sn}_3)_4\text{S}_4\text{Cl}]$, der V-förmigen Vorstufe $[(\text{R}^2\text{SnCl}_2)_2\text{S}]$ und dem Edukt der Reaktion, R^2SnCl_3 ; **mittig:** Spektrum nach Zugabe von 3 Äquivalenten konzentrierter Salzsäure; **unten:** Spektrum nach Zugabe eines Überschusses an Salzsäure. Die jeweiligen Signale sind per Farbe den entsprechenden Verbindungen zugeordnet.

Bei Verwendung schwacher Säuren wie Essigsäure oder Ammoniumchlorid konnte der Cluster $[(\text{R}^2\text{Sn}_3)_4\text{S}_4\text{Cl}]$ nicht zu dem entsprechenden Organozinntrichlorid zersetzt werden. Während im ESI(-)-Massenspektrum keine Organozinnverbindung nachgewiesen werden konnte, war im ESI(+)-Spektrum das Kation des aminosäurefunktionalisierten Zinnsulfidclusters nachzuweisen, was darauf hindeutet, dass mit schwachen Säuren keine Zersetzungsreaktion stattfindet. Bei höheren Konzentrationen von Essigsäure wurde durch Rühren über Nacht ein schwarzer, unlöslicher Feststoff erhalten, der nicht weiter charakterisiert wurde. Trotzdem konnte auch hier im ^1H -NMR-Spektrum und im ESI(+)-Massenspektrum der vollständige Cluster nachgewiesen werden.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgt in der Regel mit mehreren Äquivalenten Trifluoressigsäure pro Schutzgruppe.^[147] Da in diesem Fall drei Boc-geschützte Aminosäuren an den Cluster angebunden wurden, sich der Cluster aber bekanntermaßen bei zu hoher Säurekonzentration zersetzt, wurde eine Messreihe aufgestellt. Für die Reaktionen wurde der leucinsubstituierte Organozinn-sulfidcluster $[(\text{R}^1\text{Sn})_3\text{S}_4\text{Cl}]$ ($\text{R}^1 = \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{N}(\text{L-Leu-Boc}))\text{Me}$) verwendet. Hierbei wurde die Reaktionsdauer auf zwei Stunden festgesetzt und die Äquivalente der verwendeten Trifluoressigsäure variiert. Verwendet wurden vier bis zwölf Äquivalente bezogen auf ein Äquivalent Cluster, wobei es bei einem starken Überschuss an Trifluoressigsäure

zur Zersetzung des Clusters kam. Ein leichter Überschuss mit vier Äquivalenten, also etwa 1.3 Äquivalente pro Schutzgruppe, zeigte die besten Ergebnisse. Hier kam es zur teilweisen Abspaltung der Schutzgruppe. Im ESI(+)-Massenspektrum konnten das dreifach geschützte Produkt sowie die einzelnen Stufen bis hin zum vollständig entschützten Cluster detektiert werden.

Die Studien zeigen eine pH-Wert-abhängige Zersetzung der Cluster. In Gegenwart schwacher Säuren bleibt der Cluster erhalten, während starke Säuren eine Zersetzung zum Organozintrihalogenid unter Bildung von Schwefelwasserstoff herbeiführen.

4. Kumulativer Teil

Im Rahmen dieser Promotion sind bislang vier Publikationen veröffentlicht worden. Die erste davon entstand zu Beginn der Doktorarbeit in Kooperation mit anderen Mitarbeitern aus der Arbeitsgruppe Dehnen. Eine fünfte Arbeit ist in Vorbereitung und wird in Kürze zur Publikation eingereicht werden. Die Publikationen werden in diesem Kapitel vorgestellt:

- 4.1. „Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters“ Niklas Rinn, Jan-Philipp Berndt, Annikka Kreher, Radim Hrdina, Matthias Reinmuth, Peter R. Schreiner, Stefanie Dehnen, *Organometallics* **2016** 35, 3215–3220.
- 4.2. „Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters“ Annikka Engel, Stefanie Dehnen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, DOI 10.1002/ejic.201900528.
- 4.3. „Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation“ Jan-Philipp Berndt, Annikka Engel, Radim Hrdina, Stefanie Dehnen, Peter R. Schreiner, *Organometallics* **2019**, 38, 329–335.
- 4.4. „Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl-Functionalized Tin Sulfide Clusters“ Annikka Engel, Eike Dornsiepen, Stefanie Dehnen, *Inorg. Chem. Front.* **2019**, DOI 10.1039/C9QI00424F.
- 4.5. „Hydrolysis of Amino Acid-Functionalized Tin Sulfide Clusters“ Annikka Engel, Anna Reuter, Josefin Boche, Stefanie Dehnen, *Manuskript in Vorbereitung*.

4.1. Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters

Niklas Rinn, Jan-Philipp Berndt, Annikka Kreher, Radim Hrdina, Matthias Reinmuth, Peter R. Schreiner, Stefanie Dehnen, *Organometallics* **2016** 35, 3215–3220.

Abstract

We report the first successful attachment of peptides to tin sulfide clusters. For proof of principle, H-L-Phe hydrazide and Boc-protected dipeptide hydrazides (Boc-L-Ala-L-Ala hydrazide and Boc-L-Val-L-Phe hydrazide) were reacted with keto-functionalized tin sulfide clusters $[(R^1Sn)_4S_6]$ (**A**; $R^1 = CMe_2CH_2C(O)Me$) and $[(R^1Sn)_3S_4Cl]$ (**B**). In the first case, we obtained single crystals of an amino acid functionalized Sn/S cluster, $[R^2_2Sn_4S_5]$ (**1**; $R^2 = (CMe_2CH_2C(Me)-N_2C(O)CH(CH_2Ph)NC(Me)CH_2CMe_2)$, formed after inorganic cluster rearrangement and intramolecular condensation of the amino acid ligand. By means of NMR spectroscopic investigations and ESI/LIFDI mass spectrometry, we demonstrate that both dipeptides are attached to **B** under retention of the original cluster architecture to yield $[(R^3Sn)_3S_4Cl]$ (**2**; $R^3 = CMe_2CH_2C(NNH-Ala-Ala-Boc)Me$) and $[(R^4Sn)_3S_4Cl]$ (**3**; $R^4 = CMe_2CH_2C(NNH-Phe-Val-Boc)Me$), as evident from mass spectrometric data of their cations $[(R^3Sn)_3S_4]^+$ (2^+) and $[(R^4Sn)_3S_4]^+$ (3^+).

Eigener Anteil

Diese Arbeit entstand im Rahmen des LOEWE-Projektes *SynChemBio* in Kooperation mit *Jan-Philipp Berndt*, *Dr. Radim Hrdina* und *Prof. Dr. Peter R. Schreiner* von der Justus-Liebig Universität Gießen. Das Manuskript dieser Publikation wurde von *Dr. Niklas Rinn* in Zusammenarbeit mit *Prof. Dr. Stefanie Dehnen* und *Jan-Philipp Berndt* verfasst. Die Synthese sowie Charakterisierung der verwendeten Dipeptide wurde von *Jan-Philipp Berndt* durchgeführt. Die dargestellte Verbindung **1** wurde von *Dr. Matthias Reinmuth* im Rahmen seines Post-Doc Aufenthaltes im Arbeitskreis von *Prof. Dr. Stefanie Dehnen* dargestellt und charakterisiert. Verbindungen **2** und **3** wurden unter Anleitung von *Dr. Niklas Rinn* von mir sowohl synthetisiert als auch charakterisiert. Die massenspektrometrischen sowie elementaranalytischen Untersuchungen der Verbindungen wurden durch die Serviceabteilung für Massenspektrometrie und Elementaranalytik der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* durchgeführt. Die entsprechenden Absätze im Manuskript zur Synthese und Auswertung der Analytik wurden von mir in das Manuskript eingearbeitet. Alle anderen Co-Autoren beteiligten sich an der Be- und Überarbeitung des Manuskripts.

4.2. Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters

Annikka Engel, Stefanie Dehnen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, DOI 10.1002/ejic.201900528.

Abstract

We present a new synthesis of functionalized tin sulfide clusters via organotin trichlorides with boc-protected amino acids. In this work we used non-polar (alanine, valine, leucine, phenylalanine and methionine), polar/neutral (serine and tyrosine) and basic (histidine) amino acids. We were able to obtain single crystals from a boc-protected valine derivative of the originally used organotin trichloride R^1SnCl_3 ($R^1 = CMe_2CH_2C(O)Me$), and determined its structure by means of X-ray diffraction. A subsequent reaction with sulfide sources led to a variety of respective cluster structures. By using either $(Me_3Si)_2S$ or Na_2S , the reaction product turns out to be the defect-heterocubane cluster $[(R^{AS}Sn)_3S_4Cl]$ or the “doppeldecker”-type cluster $[(R^{AS}Sn)_4S_6]$, respectively, according to ^{119}Sn NMR spectroscopy.

Eigener Anteil

Die Synthesestrategie der Umsetzung des ketofunktionalisierten Organozinntrichlorids mit Aminosäurehydraziden entstand kurz nach dem Vertiefungspraktikum von *Katharina Rimbach*. Hier wurde eine Kristallstruktur eines Nebenproduktes erhalten, welche die Umsetzung des ketofunktionalisierten Organozinntrichlorids mit dem Boc-geschützten L-Valinhydrazid darstellt. Diese Struktur ist ebenfalls in der hier beschriebenen Publikation enthalten. Eine gezielte Synthese dieses aminosäurefunktionalisierten Organozinntrichlorids ergab nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen die erfolgreiche Synthese dieses Produktes. Im Anschluss daran wurde diese Syntheseroute in dem Projekt etabliert, da hiermit eine Zersetzung des Clusters durch das bei der Reaktion der Ketogruppe mit dem Hydrazid entstehende Wasser ausgeschlossen werden kann.

Die Syntheseroute ausgehend von dem aminosäurefunktionalisierten Organozinntrichlorid mit Trimethylsilylsulfid wurde von mir ausprobiert und anschließend im Rahmen einer Bachelorarbeit unter meiner Anleitung von *Josefin Boche* an den drei Aminosäuren L-Valin, L-Leucin und L-Phenylalanin (Verbindungen **1**, **3**, **4** und **10-12**) durchgeführt. Ebenfalls in dieser Arbeit entstand die Überlegung, die Organozinntrichloride mit Natriumsulfid zu dem entsprechenden doppeldeckerartigen Cluster (Verbindung **17-19**) umzusetzen. Dies wurde auch von *Josefin Boche* durchgeführt und die Verbindungen charakterisiert. Die Auswertung und Interpretation der Analytik wurde in einer Zusammenarbeit von *Josefin Boche* und mir durchgeführt. In weiteren Vertiefungspraktika von *Benjamin Gunschera* und *Hannah Gottschling* wurden die Verbindungen **14** und **15** unter meiner Anleitung synthetisiert und charakterisiert. Die restlichen Verbindungen wurden von mir dargestellt und NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch untersucht. Die ^{119}Sn -NMR-Spektren wurden vollständig, 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zum Teil, von der Serviceabteilung für NMR Spektroskopie der Philipps-Universität Marburg im Handbetrieb unter der Leitung von *Dr. Xiulan Xie* aufgenommen. Die massenspektrometrischen

Untersuchungen wurden von der zentralen Abteilung für Massenspektrometrie und Elementaranalytik unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* durchgeführt. Die Messung der Kristallstrukturen erfolgte im Fall von Verbindung **1** durch *Eike Dornsiepen* und im Fall von Verbindung **2** durch die Kristallographie-Abteilung der Philipps-Universität Marburg. Mit Hilfe von *Eike Dornsiepen* und *Dr. Niels Lichtenberger* wurden die Kristallstrukturen von mir gelöst.

Das Manuskript habe ich in Kooperation mit *Prof. Dr. Stefanie Dehnen* ausgearbeitet.

4.3. Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation

Jan-Philipp Berndt, Annikka Engel, Radim Hrdina, Stefanie Dehnen, Peter R. Schreiner, *Organometallics* **2019**, 38, 329–335.

Abstract

We present a new versatile route toward biomolecule-functionalized tin sulfide clusters. A novel bifunctional orthogonal spacer was developed and used for the formation of a trifold azido-adamantyl-terminated cluster, serving as a building block for click reactions. The azidocluster was quantitatively bioconjugated via a strain-promoted 1,3-dipolarcycloaddition, affording a peptide-decorated cluster.

Eigener Anteil

Diese Publikation entstand ebenfalls in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Schreiner* (Justus-Liebig Universität Gießen). Die Idee der Anbindung von Peptiden über „Click-Chemie“ entstand im Arbeitskreis von *Prof. Dr. Peter R. Schreiner*, da sie in der Organik aufgrund der sauberen Darstellung des Produktes in Ermangelung von Nebenprodukten häufig Anwendung findet. Die Voroptimierung der „Click-Reaktion“ wurde von *Jan-Philipp Berndt* durchgeführt. Die Reaktion, wie sie in der Publikation beschrieben wird, wurde von mir durchgeführt.

Die Kristallstrukturanalysen wurden von *Eike Dornsiepen*, *Eugenie Geringer* sowie *Dr. Carsten Donsbach* durchgeführt. Das Lösen und Verfeinern der Kristallstruktur von Verbindung **3CI** führte *Eike Dornsiepen* durch. Die Kristallstrukturen der Verbindungen **2** und **11** wurden mit wenig Hilfe von *Eike Dornsiepen* von mir gelöst. Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **13CI** wurde in der NMR-Abteilung der Justus-Liebig Universität Gießen unter der Leitung von *Dr. Heike Hausmann* durchgeführt. Die ^{119}Sn -NMR-Spektren wurden in der NMR-Abteilung der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von *Dr. Xiulan Xie* durchgeführt. Die Massenspektren der Verbindungen wurden durch die Serviceabteilung Massenspektrometrie und Elementaranalytik der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* durchgeführt.

Das Manuskript entstand in Kooperation mit *Jan-Philipp Berndt* und *Prof. Dr. Stefanie Dehnen*. Alle Autoren beteiligten sich zu gleichen Teilen an der Überarbeitung des Manuskriptes.

4.4. Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl-Functionalized Tin Sulfide Clusters

Annikka Engel, Eike Dornsiepen, Stefanie Dehnen, *Inorg. Chem. Front.* **2019**, DOI 10.1039/C9QI00424F.

Abstract

Herein we present the synthesis of peptide-decorated organotin sulfide clusters via strain-promoted azide-alkyne cycloaddition. Overall, the target compounds are accessed in three major steps. The first step represents the synthesis of azide-terminated organotin sulfide clusters of the general type $[(\text{RSn})_3\text{S}_4\text{Cl}]$. In the second step, these are reacted with a complementary cyclooctyne that exhibits a terminal amine functionality. According to electrospray-ionization mass spectrometry, the terminal amine group at the alkyne undergoes an intramolecular condensation reaction. The product of this reaction was modelled by means of DFT calculations, which indicate the product to be a minimum on the energy hypersurface. Protection of the terminal amine group inhibits this intramolecular condensation reaction, as verified by mass spectrometry for a cluster with terminal boc-protected dipeptide moieties.

Eigener Anteil

Die in dieser Publikation beschriebenen Reaktionen wurden von mir durchgeführt. Die Synthese des verwendeten Tripeptids sowie dessen Kopplung an das Alkin erfolgte von *Jan-Philipp Berndt* aus dem Arbeitskreis *Schreiner*. Er verfasste ebenfalls die entsprechenden Absätze dazu in dieser Publikation. Die DFT-Rechnung zu der Struktur **1** wurde von *Eike Dornsiepen* durchgeführt. Er verfasste ebenso den entsprechenden Absatz im Manuskript. Die Massenspektren wurden durch die Serviceabteilung Massenspektrometrie und Elementaranalytik der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* aufgenommen. Das ^{119}Sn -NMR-Spektrum wurde von der Serviceabteilung für NMR-Spektroskopie unter der Leitung von *Dr. Xiulan Xie* aufgenommen. Alle Autoren beteiligten sich in gleichem Maße an der Überarbeitung des Manuskriptes.

4.5. Hydrolysis of Amino Acid-Functionalized Tin Sulfide Clusters

Annikka Engel, Anna Reuter, Josefin Boche, Stefanie Dehnen, *Manuskript in Vorbereitung.*

Abstract

In order to gain information of the behavior of tin sulfide clusters with bio-organic ligand shells under acidic conditions, which was found in undesirable cells, for example, we systematically treated amino acid-functionalized tin sulfide clusters with different acids. For boc-protected amino acid derivatives, we could show that this treatment causes either cleavage of the protecting group of the amino acid or hydrolysis of a tin sulfide cluster under release of H₂S and formation of the correspondingly functionalized organotin trichloride, depending on the nature of the acid.

Eigener Anteil

Die experimentellen Arbeiten wurden ausschließlich von *Josefin Boche* und *Anna Reuter* im Rahmen von Bachelor- und Masterarbeiten jeweils unter meiner Anleitung durchgeführt. *Josefin Boche* beschäftigte sich im Rahmen ihrer Bachelorarbeit mit der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure, was üblicherweise zur Abspaltung dieser Schutzgruppe verwendet wird. Ich habe eine Testreihe geplant, in der lediglich ein Parameter der Reaktion, die Konzentration der zugegebenen Säure, variiert wurde. Dies, sowie die Analytik der entstehenden Verbindungen, wurde durch *Josefin Boche* durchgeführt. Die Massenspektren wurden von der Serviceabteilung für Massenspektrometrie und Elementaranalytik unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* durchgeführt.

Anna Reuter beschäftigte sich im Rahmen ihrer Masterarbeit mit der Zersetzung der Cluster durch Säuren unter Freisetzung von H₂S und untersuchte dies NMR-spektroskopisch und durch Fällung von Silbersulfid. Die Planung der Experimente hatte ich vorgenommen und *Anna Reuter* bei ihren Experimenten betreut. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in einer Zusammenarbeit von *Anna Reuter* und mir. Die erhaltenen Massenspektren wurden durch die Serviceabteilung für Massenspektrometrie und Elementaranalytik unter der Leitung von *Dr. Uwe Linne* gemessen.

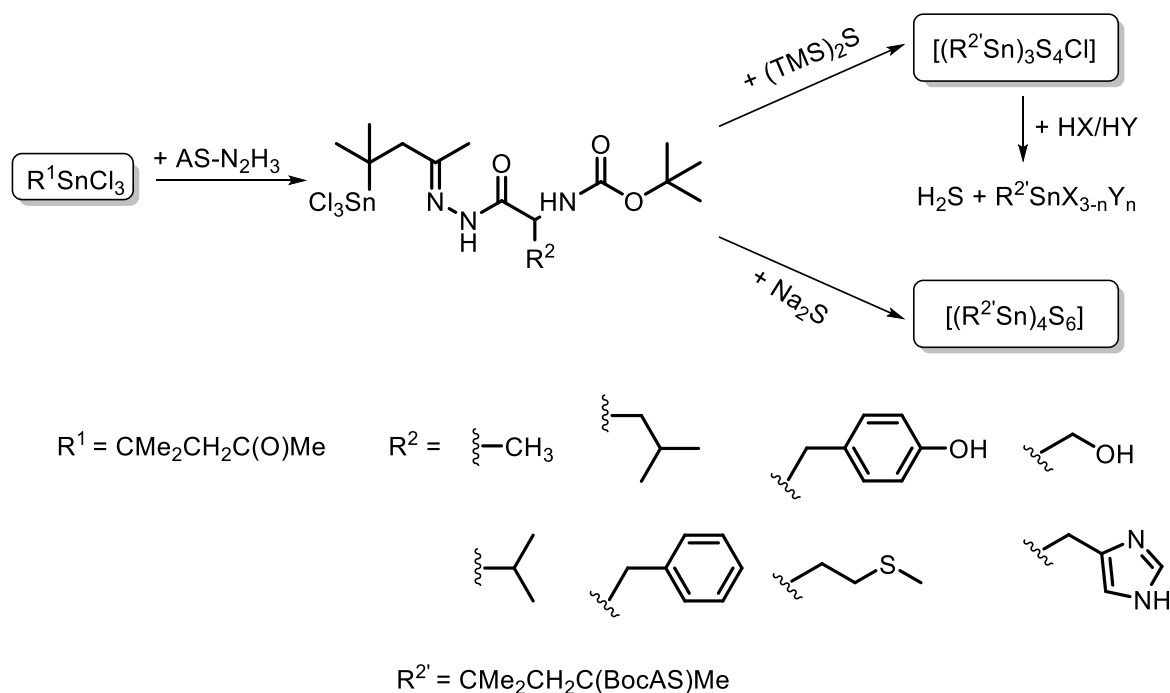
Das Manuskript wurde ausschließlich in einer Kooperation von *Prof. Dr. Stefanie Dehnen* und mir verfasst. Die Beteiligung der Co-Autoren beschränkt sich auf die experimentelle Zuarbeit.

5. Zusammenfassung / Summary

5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde die Anbindung von Aminosäuren sowie Peptiden an Organozinnsulfidcluster über zwei verschiedene synthetische Ansätze untersucht. Ziel sollte es sein, die Löslichkeit dieser Cluster zu erhöhen und eine bessere Stabilität gegenüber Luftsauerstoff und Wasser zu erreichen.

Der erste Ansatz stellte eine neuartige Syntheseroute zur Darstellung von organisch funktionalisierten Zinnsulfidclustern dar. Er ist in **Schema 13** illustriert.



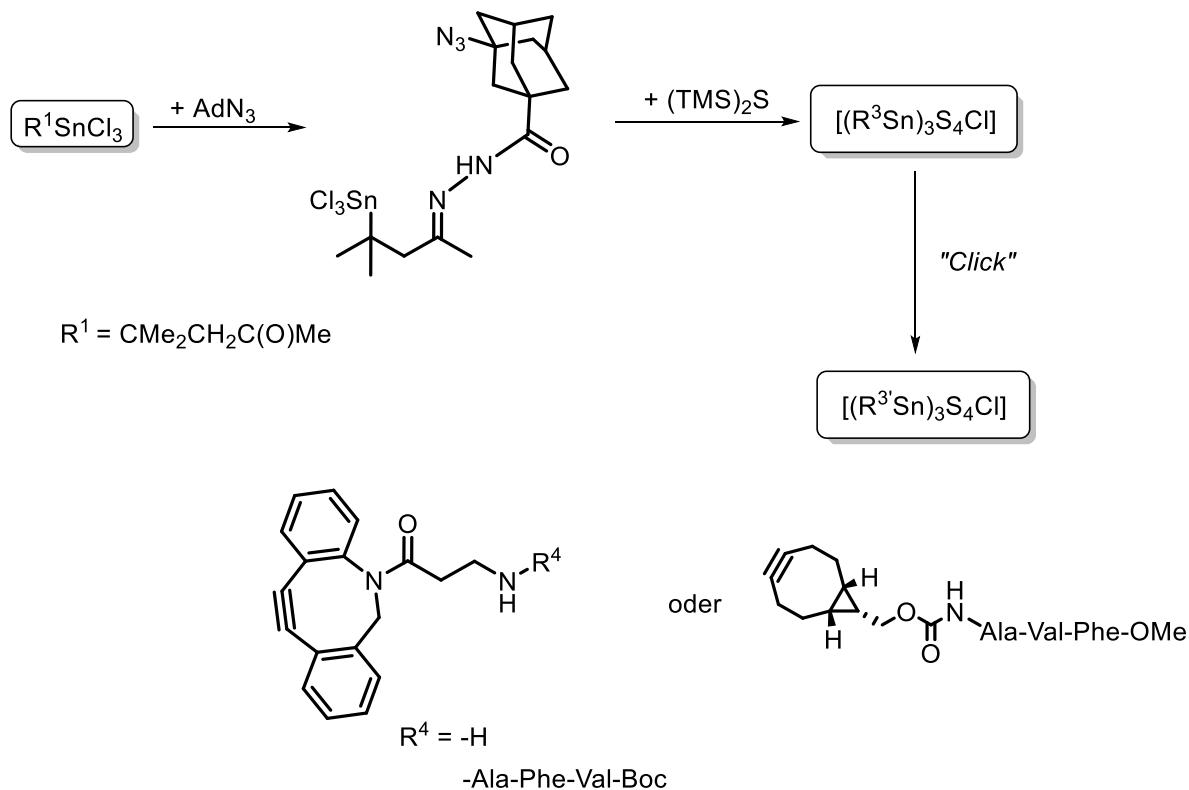
Schema 13: Übersicht der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse für die erste Syntheseroute.

Bisherige Arbeiten beschrieben die Synthese eines ketofunktionalisierten Clusters, welcher im Nachhinein organisch mit einer Hydrazidverbindung funktionalisiert wurde. Da das bei der Funktionalisierung entstehende Wasser unter Umständen zur Zersetzung des Clusters führt, wurde hier das weniger sensible Organozinntrichlorid funktionalisiert. Die Reaktionen wurden mit verschiedenen unpolaren (L-Alanin, L-Valin, L-Leucin, L-Phenylalanin und L-Methionin) sowie polaren (L-Tyrosin und L-Serin) und basischen (L-Histidin) Aminosäuren durchgeführt. Um eine intramolekulare Kondensationsreaktion zu verhindern, wurde zusätzlich das Amin der Aminosäure durch eine Boc-Schutzgruppe geschützt, welche mit Trifluoressigsäure zumindest teilweise entschützt werden konnte. Die Umsetzung der funktionalisierten Organozinntrichloride mit Bistrimethylsilylsulfid führte zur Bildung von Organozinnsulfidclustern mit defektheterokobanartiger Struktur. Dies konnte über $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - sowie $^{119}\text{Sn-NMR}$ -

Spektroskopie und ESI(+)-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Durch Umsetzung des Organozinntrichlorids mit Natriumsulfid konnte der doppeldeckerartige Cluster synthetisiert werden. Eine Abgrenzung zum defektheterokubanartigen Cluster konnte über ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie getroffen werden, da ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie ESI(+)-Massenspektrometrie in dieser Hinsicht keine aussagekräftigen Ergebnisse lieferten.

Es wurde zudem die Hydrolyse von keto- und phenylalaninfunktionalisierten Zinnsulfidclustern unter sauren Bedingungen untersucht. Durch Zugabe von Salzsäure im Überschuss konnte das Organozinntrichlorid unter Freisetzung von H_2S ohne Nebenprodukte zurückgebildet werden. Dies wurde über ^1H -NMR-Spektroskopie sowie massenspektrometrisch bewiesen. Die Verwendung von Bromwasserstoffsäure führte laut ESI(-)-Massenspektrometrie zu einem Gemisch aus chlorid- (X) und bromidsubstituierten (Y) Organozinnverbindungen ($\text{R}\text{SnX}_{3-n}\text{Y}_n$). Bei Umsetzung mit Schwefelsäure kommt es zur Zersetzung des Clusters unter Bildung von Polysulfiden und Zinnsulfid. Zugabe von Essigsäure oder Ammoniumchlorid führt laut ESI(+)-Massenspektrometrie sowie ^1H -NMR-Spektroskopie nicht zur Zersetzung des Clusters, auch wenn im Fall von Essigsäure ein Überschuss zum Ausfall eines schwarzen, nicht charakterisierten Niederschlags führt.

Für den zweiten Ansatz zur Anbindung von Biomolekülen wurde von *Jan-Philipp Berndt* (Arbeitskreis *Schreiner*) ein Adamantylazidhydrazid synthetisiert, das erfolgreich an den defektheterokubanartigen Organozinntrichloridcluster angebunden werden konnte (**Schema 14**).



Schema 14: Zusammenfassung der Ergebnisse für die zweite Syntheseroute.

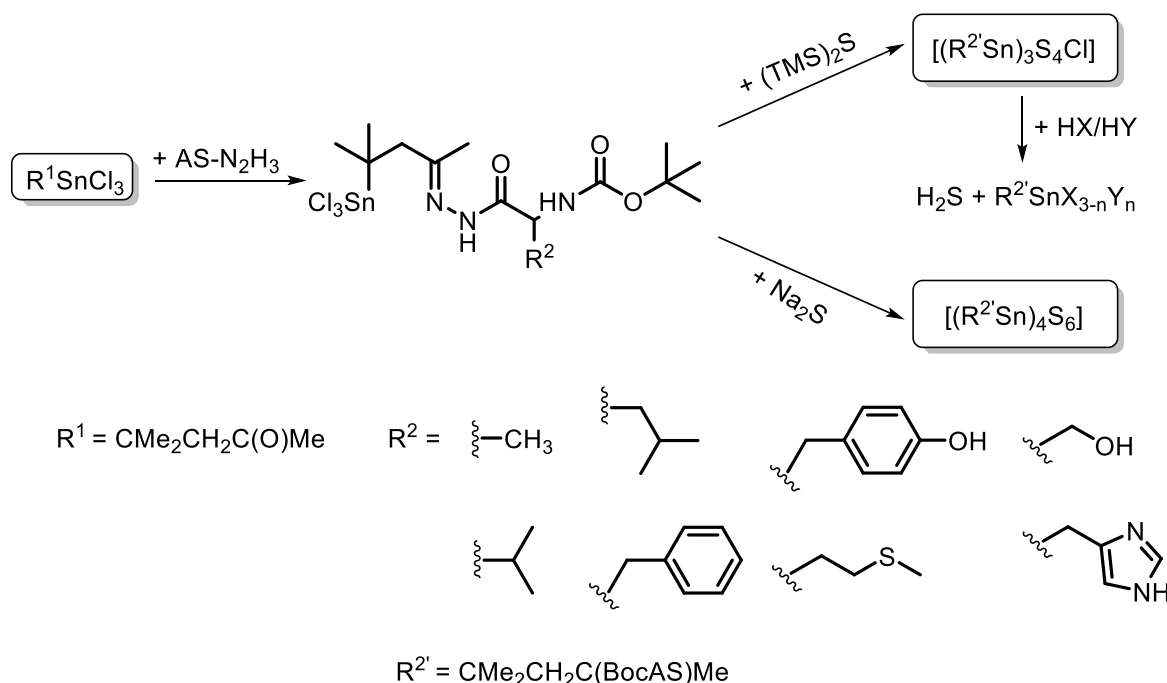
Die weitere Umsetzung dieses funktionalisierten Clusters an der terminalen Azid-Funktion über „Click-Chemie“ mit einem Alkin führte ebenfalls zum gewünschten Produkt. Lediglich im Fall der Reaktion mit einem unsymmetrisch aufgebauten Alkin (**Schema 14**, unten links), welches eine terminale Amin-Funktion trägt, konnte eine Nebenreaktion beobachtet werden. Hier kam es zu einem Ringschluss, wodurch zwei Zinnatome des Organozinnsulfidclusters über den organischen Substituenten intramolekular verbrückt wurden. Diese Struktur eröffnet die Möglichkeit einer selektiven Funktionalisierung an der Peripherie eines organischen Substituenten. Durch das Anbringen von Tripeptiden durch *Jan-Philipp Berndt* an das unsymmetrisch aufgebaute, wie auch ein weiteres symmetrisch aufgebautes Alkin (**Schema 14**, unten rechts) konnten größere Biomoleküle an den Cluster angebunden werden. Es kam zur gewünschten dreifach substituierten Zielverbindung. Im Fall der Reaktion mit dem symmetrisch aufgebauten Alkin konnte das Produkt über ESI(+)-Massenspektrometrie sowie ^{13}C -NMR- und ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie charakterisiert werden.

Durch diese Arbeit wurde ein Grundstein zur Anbindung von großen Biomolekülen an Organozinnsulfidcluster gelegt, wodurch die Löslichkeit dieser Cluster in polaren und donierenden Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Methanol und Acetonitril deutlich verbessert werden konnte. Dies könnte bis hin zur potentiellen biologischen Anwendung ausgebaut werden.

5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

Within the framework of this doctoral thesis, the attachment of amino acids and peptides to the surface of organotin sulfide clusters were investigated via two different synthetic approaches. The main goal was to improve clusters' solubility and stability against air and moisture.

The first approach followed a novel strategy for the synthesis of organo-functionalized tin sulfide clusters. It is illustrated in **Schema 15**.

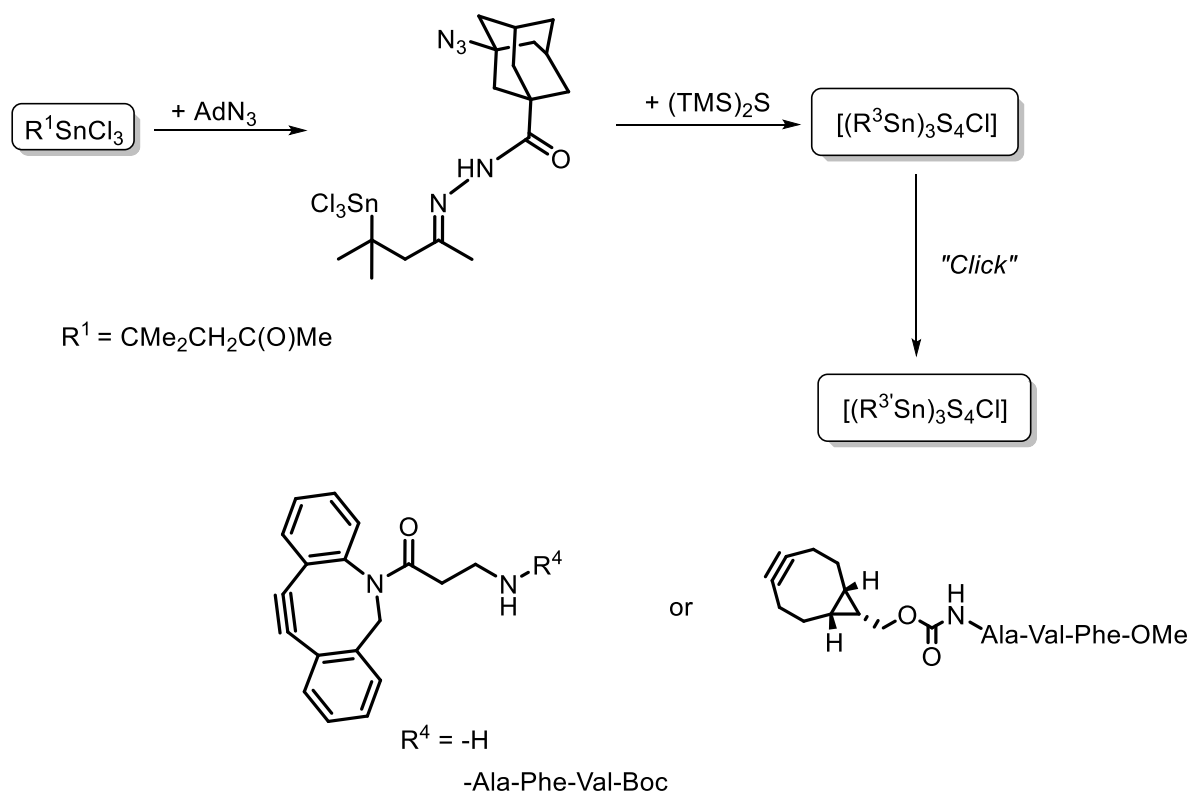


Schema 15: Overview of the results presented in this work for the first synthetic approach.

Up to date, keto-functionalized clusters were prepared and post-functionalized with organic substituents. The presence of water, which arises during this functionalization, decomposition of the clusters took place in some cases. Therefore, it was decided to functionalize the less sensitive organotin trichloride reactant. This was realized with non-polar (L-alanine, L-valine, L-leucine, L-phenylalanine and L-methionine) as well as polar (L-tyrosine and L-serine) and basic (L-histidine) amino acids. To avoid an intramolecular condensation reaction, the amino group of the amino acid was protected with a boc protection group. Later on, we were also able to partially cleave this protection group off the ligands by addition of trifluoroacetic acid. The reaction of the functionalized organotin trichlorides with bistrimethylsilylsulfide led to the formation of defect-heterocubane-type organotin sulfide clusters. This was proven by ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and ^{119}Sn -NMR spectroscopy, and ESI(+) mass spectrometry. Reactions of the organotin trichlorides with sodium sulfide yielded the related “doppeldecker”-type clusters. Discrimination from the defect-heterocubane-type cluster was allowed by ^{119}Sn -NMR spectroscopy, whereas ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopy as well as ESI(+) mass spectrometry showed no significant differences.

Moreover, the hydrolysis of keto- and phenylalanine-functionalized organotin sulfide clusters was investigated under acid conditions. Upon addition of hydrochloric acid, the organotin trichloride was re-constituted under the release of H₂S without any further side products. This was demonstrated by means of ¹H-NMR spectroscopy and mass spectrometry. The use of hydrobromic acid led to a mixture of chloride (X) and bromide substituted (Y) organotin compounds (R₃SnX_{3-n}Y_n), as shown by ESI(–) mass spectrometry. Reaction with sulfuric acid caused complete decomposition of the clusters under formation of polysulfides and tin sulfide. The addition of acetic acid as well as ammonium chloride did not lead to decomposition of the clusters according to ESI(+) mass spectrometry and ¹H-NMR spectroscopy. In the presence of an excess of acetic acid, a black solid precipitated, which was not further investigated due to low solubility.

The second approach addressed the attachment of biomolecules. It was realized in cooperation with *Jan-Philipp Berndt* (Schreiner group). *Jan-Philipp Berndt* synthesized an adamantylazide moiety, which we were able to attach to the surface of organotin sulfide clusters (**Schema 16**).



Schema 16: Summary of the results for the second approach.

Subsequent reactions of the terminal azide group of the functionalized cluster with an alkyne via “click-chemistry” led to the desired product. In the case of an unsymmetrical alkyne containing a terminal amine function (**Schema 16**, bottom left), a side reaction took place. By ring-closing during an intramolecular condensation reaction, two tin atoms were linked via an organic substituent. However, this structure may allow selective functionalization at one organic substituent. Through the attachment of tripeptides (by *Jan-Philipp Berndt*) at the side chain of the

unsymmetrical and at another, symmetrical, alkyne (**Schema 16**, bottom right), larger biomolecules were attached to the tin sulfide cluster. The target product was a threefold-substituted compound, which we were able to detect. For reactions with the symmetrical alkyne, the product could be characterized by means of ESI(+) mass spectrometry and ^{13}C -NMR and ^{119}Sn -NMR spectroscopy.

This work showcased the attachment of large biomolecules to the surface of organotin sulfide clusters. This way, the clusters' solubility in polar and donor solvents like dimethylformamide, methanol and acetonitrile, was improved considerably. This may be the base for potential biological applications in the future.

Literaturverzeichnis

- [1] J. Heine, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2012**, 638, 2425–2440.
- [2] T. W. Swaddle, J. Salerno, P. A. Tregloan, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 319–325.
- [3] C. L. Bowes, G. A. Ozin, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 13–28.
- [4] T. Jiang, G. A. Ozin, *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 1099–1108.
- [5] B. Krebs, *Angew. Chemie* **1983**, 95, 113–134.
- [6] A. F. Holleman, N. Wiberg, E. Wiberg, *Lehrbuch Der Anorganischen Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin, New York, **2007**.
- [7] J. B. Parise, Y. Ko, J. Rijssenbeek, D. M. Nellis, K. Tan, S. Koch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 11, 527.
- [8] N. Kamaya, K. Homma, Y. Yamakawa, M. Hirayama, R. Kanno, M. Yonemura, T. Kamiyama, Y. Kato, S. Hama, K. Kawamoto, A. Mitsui, *Nat. Mater.* **2011**, 10, 682–686.
- [9] T. Kaib, S. Haddadpour, M. Kapitein, P. Bron, C. Schröder, H. Eckert, B. Roling, S. Dehnen, *Chem. Mater.* **2012**, 24, 2211–2219.
- [10] P. Bron, S. Johansson, K. Zick, J. Schmedt auf der Günne, S. Dehnen, B. Roling, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15694–15697.
- [11] N. Zheng, X. Bu, B. Wang, P. Fengl, *Science* **2002**, 298, 2366–2369.
- [12] Y. Lin, D. Xie, W. Massa, L. Mayrhofer, S. Lippert, B. Ewers, A. Chernikov, M. Koch, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19, 8806–8813.
- [13] S. Bag, P. N. Trikalitis, P. J. Chupas, G. S. Armatas, M. G. Kanatzidis, *Science* **2007**, 317, 490–493.
- [14] R. L. Gitzendanner, F. J. DiSalvo, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 2623–2626.
- [15] J. I. Jang, S. Park, C. M. Harrison, D. J. Clark, C. D. Morris, I. Chung, M. G. Kanatzidis, *Opt. Lett.* **2013**, 38, 1316–1318.
- [16] C. R. Evenson Iv, P. K. Dorhout, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2001**, 627, 2178–2182.
- [17] P. Pfeiffer, R. Lehnardt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 3027–3030.
- [18] C. Dorfelt, A. Janeck, D. Kobelt, E. F. Paulus, H. Scherer, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 14, P22–P24.
- [19] D. Kobelt, E. F. Paulus, H. Scherer, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1972**, B28, 2323–2326.
- [20] W. Ando, T. Kadowaki, Y. Kabe, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 84–85.
- [21] K. Jurkschat, S. Van Dreumel, G. Dyson, D. Dakternieks, T. J. Bastow, M. E. Smith, M. Dräger, *Polyhedron* **1992**, 11, 2747–2755.

- [22] N. W. Rosemann, J. P. Eußner, A. Beyer, S. W. Koch, K. Volz, S. Dehnen, S. Chatterjee, *Science* **2016**, 352, 1301–1304.
- [23] S. Dehnen, J. Eußner, S. Chatterjee, N. Rosemann, *Phys. Unserer Zeit* **2016**, 47, 216–217.
- [24] S. H. L. Thoonen, B.-J. Deelman, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2145–2157.
- [25] J. P. Eußner, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2014**, 640, 295–299.
- [26] S. Heimann, M. Hołynska, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2012**, 638, 1663–1666.
- [27] S. Heimann, M. Hołynska, S. Dehnen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1881–1883.
- [28] S. Heimann, G. Thiele, S. Dehnen, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 813, 36–40.
- [29] Z. You, J. Bergunde, B. Gerke, R. Pöttgen, S. Dehnen, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 12512–12518.
- [30] Z. Hassanzadeh Fard, L. Xiong, C. Müller, M. Holynska, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2009**, 15, 6595–6604.
- [31] Z. Hassanzadeh Fard, C. Müller, T. Harmening, R. Pöttgen, S. Dehnen, *Angew. Chemie* **2009**, 121, 4507–4511.
- [32] Z. Hassanzadeh Fard, C. Müller, T. Harmening, R. Pöttgen, S. Dehnen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48, 4441–4444.
- [33] J. P. Eußner, B. E. K. Barth, E. Leusmann, Z. You, N. Rinn, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19, 13792–13802.
- [34] J. P. Eußner, R. O. Kusche, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21, 12376–12388.
- [35] J. P. Eußner, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2012**, 638, 1827–1832.
- [36] N. Rinn, J. P. Eußner, W. Kaschuba, X. Xie, S. Dehnen, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3094–3104.
- [37] J. P. Eußner, B. E. K. Barth, U. Justus, N. W. Rosemann, S. Chatterjee, S. Dehnen, *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 22–24.
- [38] E. Leusmann, E. Geringer, B. Weinert, S. Dehnen, *Dalt. Trans.* **2016**, 45, 15298–15302.
- [39] E. Leusmann, M. Wagner, N. W. Rosemann, S. Chatterjee, S. Dehnen, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 4228–4233.
- [40] E. Leusmann, N. W. Rosemann, B. Weinert, S. Chatterjee, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 5300–5304.
- [41] E. Leusmann, F. Schneck, S. Dehnen, *Organometallics* **2015**, 34, 3264–3271.
- [42] Z. You, D. Fenske, S. Dehnen, *Dalt. Trans.* **2013**, 42, 8179–8182.
- [43] Z. You, S. Dehnen, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 12332–12334.

- [44] B. E. K. Barth, E. Leusmann, K. Harms, S. Dehnen, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6590–6593.
- [45] Z. Hassanzadeh Fard, R. Clerac, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16, 2050–2053.
- [46] M. R. Halvagar, Z. Hassanzadeh Fard, S. Dehnen, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4716–4718.
- [47] J. P. Eußner, S. Dehnen, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11385–11388.
- [48] N. Rinn, L. Guggolz, J. Lange, S. Chatterjee, T. Block, R. Pöttgen, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24, 5840–5848.
- [49] E. Dornsiepen, F. Weigend, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, 25, 2486–2490.
- [50] N. Rinn, K. Hanau, L. Guggolz, A. Rinn, S. Chatterjee, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2017**, 643, 1508–1512.
- [51] N. Rinn, L. Guggolz, K. Gries, K. Volz, J. Senker, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 15607–15611.
- [52] E. Geringer, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2018**, 644, 920–924.
- [53] K. Hanau, N. Rinn, M. Argentari, S. Dehnen, **2018**, 2, 11711–11716.
- [54] M. R. Halvagar, Z. Hassanzadeh Fard, S. Dehnen, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, 17, 4371–4374.
- [55] Z. Hassanzadeh Fard, M. R. Halvagar, S. Dehnen, *J. Am. Chem. Soc* **2010**, 132, 2848–2849.
- [56] B. E. K. Barth, B. A. Tkachenko, J. P. Eußner, P. R. Schreiner, S. Dehnen, *Organometallics* **2014**, 33, 1678–1688.
- [57] D. Valdeperez, T. Wang, J. Eußner, B. Weinert, J. Hao, W. J. Parak, S. Dehnen, B. Pelaz, *Pharmacol. Res.* **2017**, 117, 261–266.
- [58] G. G. Graf, *Tin, Tin Alloys- and Tin Compounds*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2012**.
- [59] A. G. Davies, M. Gielen, K. H. Pannell, E. R. T. Tiekink, *Tin Chemistry Fundamentals, Frontiers, and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**.
- [60] K. A. Kozeschkow, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1929**, 62, 996–999.
- [61] K. A. Kozeschkow, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1933**, 66, 1661–1665.
- [62] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1481–1487.
- [63] B. Jousseume, M. Lahcini, M.-C. Rascle, F. Ribot, C. Sanchez, *Organometallics* **1995**, 14, 685–689.
- [64] R. J. Linderman, J. M. Siedlecki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6492–6493.
- [65] G. Vilaça, K. Barathieu, B. Jousseume, T. Toupance, H. Allouchi, *Organometallics* **2003**, 22, 4584–4592.
- [66] H. Elhamzaoui, B. Jousseume, T. Toupance, H. Allouchi, *Organometallics* **2007**, 26,

3908–3917.

- [67] B. Jousseau, H. Riague, T. Toupance, M. Lahcini, P. Mountford, B. R. Tyrrell, *Organometallics* **2002**, *21*, 4590–4594.
- [68] M. Seibert, K. Merzweiler, C. Wagner, H. Weichmann, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 25–36.
- [69] H. Nakahira, I. Ryu, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *Organometallics* **1990**, *9*, 277–280.
- [70] J. W. Burley, R. E. Hutton, V. Oakes, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, *20*, 803–804.
- [71] R. E. Hutton, J. W. Burley, V. Oakes, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 369–382.
- [72] K. von Werner, H. Blank, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *165*, 187–198.
- [73] S. Shahzadi, S. Ali, *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 16–28.
- [74] Z. Hassanzadeh Fard, C. Müller, S. Dehnen, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2008**, *634*, 1851–1856.
- [75] P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *79*, 3292.
- [76] H. Schwertfeger, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 1022–1036.
- [77] L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604.
- [78] A. A. Spasov, T. V. Khamidova, L. I. Bugaeva, I. S. Morozov, *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 1–7.
- [79] H. Schwertfeger, C. Würtele, H. Hausmann, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1041–1054.
- [80] A. A. Fokin, P. A. Gunchenko, A. A. Novikovskiy, T. E. Shubina, B. V. Chernyaev, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. G. Yurchenko, P. R. Schreiner, *European J. Org. Chem.* **2009**, 5153–5161.
- [81] H. Schwertfeger, M. M. Machuy, C. Würtele, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 609–615.
- [82] C. Sinkel, S. Agarwal, N. A. Fokina, P. R. Schreiner, *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *114*, 2109–2115.
- [83] Y. Nakanishi, H. Omachi, N. A. Fokina, P. R. Schreiner, R. Kitauro, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, H. Shinohara, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 10802–10806.
- [84] H. Schwertfeger, C. Würtele, P. R. Schreiner, *Synlett* **2010**, *3*, 493–495.
- [85] Y. Wang, B. A. Tkachenko, P. R. Schreiner, A. Marx, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7482–7490.
- [86] F. H. Li, J. D. Fabbri, R. I. Yurchenko, A. N. Mileschkin, J. N. Hohman, H. Yan, H. Yuan, I. C. Tran, T. M. Willey, M. Bagge-Hansen, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, Z.-X. Shen, N. A. Melosh, *Langmuir* **2013**, *29*, 9790–9797.

- [87] C. Sämann, V. Dhayalan, P. R. Schreiner, P. Knochel, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2418–2421.
- [88] H. Richter, H. Schwertfeger, P. R. Schreiner, R. Fröhlich, F. Glorius, *Synlett* **2009**, 193–198.
- [89] A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, H. Hausmann, M. Serafin, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3851–3862.
- [90] H. Schwertfeger, C. Würtele, M. Serafin, H. Hausmann, R. M. K. Carlson, J. E. P. Dahl, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7789–7792.
- [91] A. Fokin, A. Merz, N. A. Fokina, H. Schwertfeger, S. L. Liu, J. E. P. Dahl, R. K. M. Carlson, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2009**, *6*, 909–912.
- [92] P. Kahl, J. P. Wagner, C. Balestrieri, J. Becker, H. Hausmann, G. J. Bodwell, P. R. Schreiner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 9277–9281.
- [93] A. B. Lysenko, G. A. Senchyk, J. Lincke, D. Lässig, A. A. Fokin, E. D. Butova, P. R. Schreiner, H. Krautscheid, K. V Domasevitch, *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 4223–4231.
- [94] J. C. Randel, F. C. Niestemski, A. R. Botello-Mendez, W. Mar, G. Ndabashimiye, S. Melinte, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, E. D. Butova, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J.-C. Charlier, H. C. Manoharan, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–6.
- [95] A. A. Fokin, E. D. Butova, A. V Barabash, N. N. Huu, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, P. R. Schreiner, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1772–1777.
- [96] D. Ebeling, M. Sekutor, M. Stieffermann, J. Tschakert, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. Schirmeisen, P. R. Schreiner, *ACS Nano* **2017**, *11*, 9459–9466.
- [97] M. A. Gunawan, D. Poinso, B. Domenichini, C. Dirand, S. Chevalier, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J.-C. Hierso, *Nanoscale* **2015**, *7*, 1956–1962.
- [98] J. L. Zhang, H. Ishiwata, T. M. Babinec, M. Radulaski, K. Müller, K. G. Lagoudakis, C. Dory, J. Dahl, R. Edgington, V. Souliere, G. Ferro, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, Z.-X. Shen, N. A. Melosh, J. Vuckovic, *Nano Lett.* **2016**, *16*, 212–217.
- [99] Y. Tzeng, J. L. Zhang, H. Lu, H. Ishiwata, J. Dahl, R. M. K. Carlson, H. Yan, P. R. Schreiner, J. Vuckovic, Z.-X. Shen, N. Melosh, S. Chu, *Nano Lett.* **2017**, *17*, 1489–1495.
- [100] M. A. Gunawan, O. Moncea, D. Poinso, M. Keskes, B. Domenichini, O. Heintz, R. Chassagnon, F. Herbst, R. M. K. Carlson, J. E. P. Dahl, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J.-C. Hierso, *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1705786(1–15).
- [101] D. Ebeling, M. Šekutor, M. Stieffermann, J. Tschakert, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. Schirmeisen, P. R. Schreiner, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–8.
- [102] W. L. Yang, J. D. Fabbri, T. M. Willey, J. R. I. Lee, J. E. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, W. Meevasana, N. Mannella, K. Tanaka, X. J. Zhou, T. van Buuren, M. A. Kelley, Z. Hussain, N. A. Melosh, Z.-X. Shen, *Science* **2007**, *316*, 1460–1463.
- [103] W. A. Clay, Z. Liu, W. Yang, J. D. Fabbri, J. E. Dahl, R. M. K. Carlson, Y. Sun, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, P. A. Pianetta, N. Melosh, Z.-X.

Shen, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 57–61.

- [104] S. Roth, D. Leuenberger, J. Osterwalder, J. E. Dahl, R. M. K. Carlson, B. A. Tkachenko, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, M. Hengsberger, *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *495*, 102–108.
- [105] Y. Nakanishi, H. Omachi, N. A. Fokina, P. R. Schreiner, J. Becker, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, H. Shinohara, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, DOI 10.1039/C7CC09832D.
- [106] J. Voskuhl, M. Waller, S. Bandaru, B. A. Tkachenko, C. Fregonese, B. Wibbeling, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4473–4628.
- [107] A. A. Fokin, L. V Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Sera, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13641–13650.
- [108] A. A. Fokin, T. S. Zhuk, S. Blomeyer, C. Perez, L. V. Chernish, A. E. Pashenko, J. Antony, Y. V Vishnevskiy, R. J. F. Berger, S. Grimme, C. Logemann, M. Schnell, N. W. Mitzel, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16696–16707.
- [109] N. W. Rosemann, H. Locke, P. R. Schreiner, S. Chatterjee, *Adv. Opt. Mater.* **2018**, *6*, 1701162(1–4).
- [110] J. Müller, R. A. Kirschner, J. P. Berndt, T. Wulsdorf, A. Metz, R. Hrdina, P. R. Schreiner, A. Geyer, G. Klebe, *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1–11.
- [111] R. Huisgen, *Angew. Chemie* **1963**, *74*, 742–754.
- [112] R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [113] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, *6*, 535–551.
- [114] L. F. Tietze, G. Kettschau, *Hetero Diels-Alder Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1997**.
- [115] A. Padwa, *Angew. Chemie* **1976**, *88*, 131–144.
- [116] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [117] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391–401.
- [118] P. J. Dyson, G. Sava, *Dalt. Trans.* **2006**, *40*, 1929–1933.
- [119] M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalt. Trans.* **2008**, 183–194.
- [120] M. Frezza, S. Hindo, D. Chen, A. Davenport, S. Schmitt, D. Tomco, Q. P. Dou, *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 1813–1825.
- [121] R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1179–1186.
- [122] G. Gasser, N. Metzler-Nolte, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 84–91.
- [123] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3–25.
- [124] W. Beck, K. Severin, *Chemie Unserer Zeit* **2002**, *36*, 356–365.

- [125] A. Alama, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 500–508.
- [126] D. L. Ma, D. S. H. Chan, C. H. Leung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3614–3631.
- [127] T. Gianferrara, I. Bratsos, E. Alessio, *Dalt. Trans.* **2009**, 7588–7598.
- [128] U. Ndagi, N. Mhlongo, M. E. Soliman, *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *11*, 599–616.
- [129] W. N. Aldridge, J. E. Cremer, *Biochem. J.* **2015**, *61*, 406–418.
- [130] R. D. Kimbrough, *Environ. Health Perspect.* **1976**, *14*, 51–56.
- [131] G. J. M. Van Der Kerk, J. G. A. Luijten, *J. Appl. Chem.* **1954**, *4*, 314–319.
- [132] S. J. Blunden, P. J. Smith, B. Sugavanam, *Pestic. Sci.* **1984**, *15*, 253–257.
- [133] G. Eng, C. Whitmyer, B. Sina, N. Ogwuru, *Main Gr. Met. Chem.* **1999**, *22*, 311–314.
- [134] M. Gielen, *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16*, 481–494.
- [135] D. De Vos, R. Willem, M. Gielen, K. E. Van Wingerden, K. Nooter, *Met. Based. Drugs* **1998**, *5*, 179–188.
- [136] S. Tabassum, C. Pettinari, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1761–1766.
- [137] S. Shahzadi, S. Ali, M. H. Bhatti, M. Fettouhi, M. Athar, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1797–1802.
- [138] R. D. Barnes, A. T. Bull, R. C. Poller, *Pestic. Sci.* **1973**, *4*, 305–317.
- [139] F. Huber, G. Roge, L. Carl, G. Atassi, F. Spreafico, S. Filippeschi, R. Barbieri, A. Silvestri, E. Rivarola, G. Ruisi, F. Di Bianca, G. Alonzo, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans* **1985**, 523–527.
- [140] M. Nath, S. Pokharia, G. Eng, X. Song, A. Kumar, M. Gielen, R. Willem, M. Biesemans, *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 460–470.
- [141] M. Nath, S. Pokharia, G. Eng, X. Song, A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 289–298.
- [142] M. Nath, R. Jairath, G. Eng, X. Song, A. Kumar, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 134–144.
- [143] L. Tian, Y. Sun, H. Li, X. Zheng, Y. Cheng, X. Liu, B. Qian, *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1646–1652.
- [144] G. Yang, L. Wu, B. Jiang, W. Yang, J. Qi, K. Cao, Q. Meng, A. K. Mustafa, W. Mu, S. Zhang, S. H. Snyder, R. Wang, *Science* **2008**, *322*, 587–590.
- [145] E. Blackstone, M. Morrison, M. B. Roth, *Science* **2005**, *308*, 518.
- [146] G. A. Benavides, G. L. Squadrito, R. W. Mills, H. D. Patel, T. S. Isbell, R. P. Patel, V. M. Darley-Usmar, J. E. Doeller, D. W. Kraus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 17977–17982.
- [147] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **1999**.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde in der elektronischen Version dieser Dissertation entfernt.

Publikationsliste

1. Peptide-Functionalized Organotin Sulfide Clusters

N. Rinn, J.-P. Berndt, A. Kreher, R. Hrdina, M. Reinmuth, P. R. Schreiner, S. Dehnen, *Organometallics* **2016**, 35, 3215-3220.

2. Synthesis of ternary group 13/15 chain compounds

M. Köster, A. Kreher, C. von Hänisch, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 7875-7878.

3. Azido-Adamantyl Tin Sulfide Clusters for Bioconjugation

J.-P. Berndt, A. Engel, R. Hrdina, S. Dehnen, P. R. Schreiner, *Organometallics* **2019**, 38, 329–335.

4. Click Reactions and Intramolecular Condensation Reactions on Azido-Adamantyl-Functionalized Tin Sulfide Clusters

A. Engel, E. Dornsiepen, S. Dehnen, *Inorg. Chem. Front.* **2019**, DOI 10.1039/C9QI00424F.

5. Amino Acid-Functionalized Organotin Trichlorides and Their Tin Sulfide Clusters

A. Engel, S. Dehnen, **2019**, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, DOI 10.1002/ejic.201900528.

6. A. Engel, A. Reuter, J. Boche, S. Dehnen, *Manuskript in Vorbereitung.*

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Stefanie Dehnen für dieses dankbare und sehr ergiebige Thema und die Freiheiten in der Bearbeitung bedanken. Herrn Prof Dr. Peter Schreiner danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit sowie die Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Wolf-Christian Pilgrim danke ich zudem für die Mitwirkung an der Prüfungskommission.

Ein sehr großer Dank gebührt meinem Labor: Eike Dornsiepen, Niklas Rinn und Eugenie Geringer. Ihr wart der Grund dafür, dass ich immer Lust hatte ins Labor zu gehen und freitags vielleicht sogar noch ein bisschen mehr. Wir waren musikalisch und auch sonst quasi immer auf einer Wellenlänge. Ein besseres Labor hätte ich nie finden können!

Jan-Philipp Berndt danke ich für die zahlreichen Ideen und Telefonate im Rahmen unserer LOEWE Kooperation. Ich finde wir haben viel aus unserem Thema gemacht und können darauf sehr stolz sein.

Natürlich danke ich auch diversen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises, die mir Arbeit und Freizeit jederzeit mit Spaß versüßt haben. Hier möchte ich Josefin Boche, Isabell Nußbruch, Natalie Dehnhardt und Lukas Guggolz besonders hervorheben. Auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bei meinem Labor sowie Bastian Weinert, Johanna Heine und Natalie Dehnhardt bedanken. Den namentlich nicht genannten Mitgliedern danke ich für die entspannte Atmosphäre und die schöne gemeinsame Zeit an der Uni oder auf diversen Klassenfahrten und Tagungen.

Weiterhin danke ich Ursula Siepe für die lieben Gespräche über Gott und die Welt und die tausend Dienstreiseanträge und Reisekostenabrechnungen die sie mit mir machen musste, weil ich grundsätzlich nie wusste, was ich wo anzukreuzen habe.

Den Service-Abteilungen der Philipps-Universität Marburg möchte ich für die vielen Mühen danken. Die Mitarbeiter der Abteilungen haben mir über die Jahre nahezu jeden noch so anspruchsvollen Wunsch erfüllt.

Auch habe ich an dieser Uni Freunde fürs Leben gefunden. Besonders ans Herz gewachsen ist mir Manuel Kapitein, der zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hat und einfach immer für mich da ist, egal ob bei privaten Angelegenheiten oder wissenschaftlichen Fragestellungen. Bei Patrick Szabo bedanke ich mich für die vielen lieben und lustigen Gespräche.

Ebenfalls habe ich hier in Marburg auch außerhalb der Chemie sehr gute Freunde mit Caro, Damien und Christian gefunden, denen ich sehr dankbar dafür bin, ab und an Gespräche über andere Dinge im Leben führen zu können.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und Liebe, die sie mir mein Leben lang oder seit immerhin bald 10 Jahren entgegenbringen. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Ehemann (ja, ich freue mich immer noch drüber) Alex.